FACULTÉ DE MEDECINE DE PARIS

ANNEE 1968

THÈSE

N° 333

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Jacques, André ORY

Né le 29 Juin 1937 à PARIS - 17e

Présentée et soutenue publiquement le

L'INTOXICATION PAR L'ACONIT ET L'ACONITINE

Président : Monsieur M. GAULTIER (Professeur)

DACTYLO-SORBONNE

8, Rue Casimir-Delavigne

PARIS-VIe

1968

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

-:-

Année 1968 N°

T H E S E

pour le

DOCTORAT EN MEDECINE

(Diplôme d'Etat)

par

Jacques André ORY

Né le 29 juin 1937 à Paris - 17ème

-:-

Présentée et soutenue publiquement le

-:-

L'INTOXICATION PAR L'ACONIT ET L'ACONITINE

-:-

Président : Monsieur M. GAULTIER (Professeur)

-:-

DACTYLO-SORBONNE
8, rue Casimir Delavigne
PARIS - 6e
1968

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41523704_0093

PROFESSEJRS HONORAIRES

MM. ALAJOUANINE (T), BENARD (H), BERNARD (E), BINET (L), BULLIARD (H), CATHALA (J), CHABROL (E), CHAILLEY-BERT (P), CHEYMOL (J), DEBRE (R), FEY (B), GALLIARD (H), GAUDART d'ALLAINES (F.de), GENNES (L.de), GIROUD (A), HAZARD (R), HEUYER (G), LAROCHE (G), LAVIER (G), LELONG (M), LEVY (Mlle J), LEVY-SOLAL (E), LIAN (C), MARCHAL (G), MATHIEU (P), MONOD (R), MOREAU (R), MOULONGUET (P), PASTEUR VALLERY-RADOT, PETIT-DUTAILLIS (D), PIEDELIEVRE (R), QUENU (J), RENARD (G), SENEQUE (J), STROHL (A), TANON (L), VERNE (J).

DOYEN ..... Georges BROUET

1er assesseur ..... Daniel BARGETON
2e assesseur ..... Jean GOSSET

I - PROFESSEURS

I°- CHAIRES DE SCIENCES FONDAMENTALES

a) Professeurs titulaires

	MM.
Anatomie	DELMAS (A) / HUARD (P)
Anatomie et cytologie pathologiques	DELARUE (J)
Anesthésiologie	VOURC'H(G)
Bactériologie et virologie	TOURNIER (P)
Biochimie médicale	JAYLE (M.F) / POLONOVSKI(J) / DESGREZ (P)
Biologie appliquée à l'Education physique et aux Sports	MALMEJAC (J)
Biologie médicale	FAUVERT (R)
Biophysique médicale	BUGNARD (L) / DOGNON (A) / DJOURNO (A)
Cancérologie expérimentale	MATHE (G)
Chimie pathologique	SCHAPIRA (G)
Génétique fondamentale	LEJEUNE (J)
Histoire de la médecine et de la chirurgie	GOURY (Ch.)
Histologie et Embryologie	TUCHMANN-DUPLESSIS(H) / COUJARD (R)

	MM.
Hygiène et médecine préventive	BOYER (J)
Médecine du travail	DESOILLE (H)
Médecine légale, Droit médical et déontologie	DEROBERT (L)
Microbiologie (Bactériologie et virologie)	FASQUELLE (R)
Parasitologie	N...
Pathologie chirurgicale	LAURENCE (G) KUSS (R) VERNE (J.M)
Pathologie exotique	BRUMPT (L.C)
Pathologie expérimentale et comparée	MERKLEN (F.P)
Pathologie médicale	LAROCHE (Cl) BRICAIRE(H) PEQUIGNOT(H)
Pathologie respiratoire	TURIAF (J)
Pathologie et thérapeutique générales	MAURICE (P)
Pharmacologie	BOISSIER (JR) LECHAT (P)
Physiologie	BARGETON (D) PARROT (J)
Physiologie et pathologie obstétricales	LEPAGE (F)
Radiologie médicale	DESGREZ (H)
Technique chirurgicale et Chirurgie expérimentale	N...
Thérapeutique	LAMOTTE (M)
Thérapeutique appliquée	N...

b) Professeurs à titre personnel

Anatomie	CABROL (Ch)
Anatomie anthropologique	OLIVIER (G)
Anatomie pathologique	NEZELOF (Ch)
Bactériologie	BARBIER (P)
Biochimie médicale	DREYFUS(J.Cl)
Biologie médicale	BOURLIERE (F)
Parasitologie	LARIVIERE (M)
Pathologie expérimentale	LOEPER (J)
Physiologie	DEJOURS (P) SCHERRER (J)

	MM.
Physique médicale	KELLERSHOHN (L) GOUGEROT (L) ROUCAYROL (J.Cl) TUBIANA (M)
Radiologie médicale	FISCHGOLD (H)

2°- CHAIRES DE SCIENCES CLINIQUES

a) Professeurs titulaires

Clinique carcinologique	DENOIX P.
Clinique carcinologique chirurgicale (Necker)	REDON (H)
Clinique cardiologique (Broussais)	SOULIE (P)
- - (Boucicaut)	LENEGRE (J)
Cliniques chirurgicales Beaujon	LORTAT-JACOB (JL)
-	BAUMANN (J)
Cochin	LEGER (L)
Hôtel-Dieu	PATEL (J)
St-Antoine	GOSSET (J)
Salpêtrière	SICARD (A)
Tenon	OLIVIER (Cl)
Clinique chirurgicale orthopédique et traumatologique (Cochin)	MERLE d'AUBIGNE (R)
Clinique chirurgicale orthopédique et traumatologique (Foch)	PADOVANI (P)
Clinique chirurgicale orthopédique et traumatologique (Beaujon)	CAUCHOIX (J)
Clinique de chirurgie infantile et orthopédique (Enfants-Malades)	FEVRE (M)
Clinique de chirurgie cardio-vasculaire (Broussais)	DUBOST (Ch.)
Clinique de chirurgie thoracique (Laënnec)	MATHEY (J)
Clinique dermatologique (Saint-Louis)	DUPERRAT (F)
Clinique endocrinologique (Pitié)	DECOURT (J)
Clinique de Génétique médicale (Enfants-Malades)	LAMY (M)
Clinique chirurgicale et gynécologique (Broca)	HUGUIER (J)
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques (St-Louis)	DEGOS (R)

MM.

Clinique des maladies des enfants (Enfants-Malades)	TURPIN (R)
Clinique des maladies infectieuses (Claude-Bernard)	MOLLARET (P)
Clinique des maladies mentales et de l'encéphale (Sainte-Anne)	DELAY (J)
Clinique des maladies du sang (Broussais)	BERNARD (J)
Clinique des maladies du système nerveux (Salpêtrière)	CASTAIGNE(P)
Cliniques médicales — Bicêtre	DEPARIS (M)
Cliniques médicales — Broussais	MILLIEZ (P)
Cliniques médicales — Cochin	N...
Cliniques médicales — Hôtel-Dieu	BARIETY (M)
Cliniques médicales — Pitié	DREYFUS (G)
Cliniques médicales — Saint-Antoine	CONTE (M)
Cliniques médicales — Saint-Antoine	KOURILSKY(R)
Cliniques médicales — Saint-Antoine	BOUDIN (G)
Clinique d'hydrologie et de climatologie (Bichat)	DEBRAY (Ch)
Clinique médicale infantile et pédiatrie sociale (Enfants-Malades)	MARIE (J)
Clinique médicale propédeutique (Broussais)	JUSTIN-BESANÇON(L)
Clinique médico-sociale du diabète sucré et des maladies métaboliques (Hôtel-Dieu)	DEROT (M)
Clinique néphrologique (Necker)	HAMBURGER(J)
Clinique de neuro-chirurgie (Pitié)	DAVID (M)
Clinique neurologique (Salpêtrière)	GARCIN(R)
Cliniques obstétricales — Baudelocque	LACOMME (M)
Cliniques obstétricales — Saint-Antoine	MERGER (R)
Clinique obstétricale et gynécologique (Port-Royal)	VARANGOT (J)
Clinique ophtalmologique (Hôtel-Dieu)	OFFRET (G)
- - (Cochin)	BREGEAT (P)
Clinique oto-rhino-laryngologique (Lariboisière)	AUBRY (M)
Clinique de pédiatrie (Trousseau)	MOZZICONACCI(P)
Clinique de pédiatrie et de puériculture (St-Vincent-de-Paul)	THIEFFRY (S)

	MM.
Clinique de pneumo-phtisiologie (Laënnec)	BROUET (G)
Clinique de neuro-psychiatrie infantile (Salpêtrière)	MICHAUX(L)
Clinique de rhumatologie médicale et sociale (Cochin)	COSTE (F)
Clinique de rhumatologie(Lariboisière)	SEZE (S.de)
Clinique stomatologique (Salpêtrière)	DECHAUME (M)
Clinique thérapeutique chirurgicale (Vaugirard)	ROUX (M)
Clinique thérapeutique médicale (Saint-Antoine)	LEMAIRE (A)
Clinique toxicologique (F.Widal)	GAULTIER (M)
Clinique traumatologique et orthopédique (R.Poincaré)	JUDET (R)
Clinique urologique (Cochin)	ABOULKER(P)
- - (Necker)	COUVELAIRE(R)
Hygiène et clinique de la première enfance (Trousseau)	LAPLANE (R)
Séméiologie médicale (A.Chantin)	DOMART (A)
- - (Lariboisière)	BOUVRAIN(Y)
- - (Pitié)	RAMBERT (P)
- - (Rothschild)	WOLFROMM(R)
Séméiologie et clinique chirurgicales (Broussais)	POILLEUX(F)

b) Professeurs à titre personnel

Hématologie	ANDRE (R) BOUSSER (J)
Hydrologie et climatologie	GIBERTON (A)
Maladies infectieuses	BASTIN (R)
Médecine	AZERAD (E) BOUR (H) CAROLI (J) DREYFUS (B) GROSSIORD(A) LAMBLING(A) LAUNAY (Cl) PAYET (M) PERRAULT(M) SIGUIER (F) WORMS (R)
Néphrologie	RICHET (G)

	MM.
Neuro-chirurgie	Le BEAU (J)
Neurologie	LHERMITTE (F)
Neuro-psychiatrie	PICHOT (P)
Oto-Rhino-Laryngologie	MADURO (R)
Pédiatrie	POLONOVSKI(Cl) ROYER (P)
Pneumo-Phtisiologie	KREIS (B) MEYER (A)
Rhumatologie	DELBARRE (F)

II - PROFESSEURS SANS CHAIRE

Anatomie pathologique	GOUYGOU (Ch)
Bactériologie	CHRISTOL (D)
Biochimie médicale	CARTIER (P) GONNARD (P) NORDMANN (J)
Biologie médicale	HARTMANN (L)
Chirurgie	CERBONNET (G)
Hématologie	BILSKI-PASQUIER(G)
Maladies infectieuses	DUPONT (V)
Neuro-psychiatrie	TARDIEU (G)
Pédiatrie	ROSSIER (A)
Physique médicale	COURSAGET(J) GREMY (F)
Physiologie	GIRARD (Fr)
Stomatologie	CHAPUT(Mme A)

III - PROFESSEURS DETACHES DANS LES UNIVERSITES ETRANGERES

Bactériologie	HAUDUROY(P) Pr.s.ch.
Pathologie chirurgicale	RUDLER (J) Pr.s.ch.

IV - PROFESSEURS ASSOCIES

Hormonologie	MORICARD (R)
Statistique médicale et épidémiologique	SCHWARTZ (D)

Secrétaire général de la Faculté M.LENA (J)
Conseiller administratif ..... Mlle CHAINTREUIL (G)

Conservateur en Chef de la Bibliothèque
Conservateur du Musée d'Histoire de la Médecine } M.le Docteur HAHN(A)

Conservateurs ..... Mlles DUMAITRE (P), LAURENT (H), Le NOIR (G)

Bibliothécaires ..... Mmes CONTET (J), FORGET (F), Mlles DUROZOY (M.F.), ROBERGE (D), Dr. SCHILLER (J)

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

-:-

A la mémoire de J. TISON

Mon grand-père

A mes Parents

En témoignage de ma très grande reconnaissance et de ma profonde affection

A toute ma famille

A mes amis

A Monsieur le Professeur M. GAULTIER

Professeur de la Clinique Toxicologique
de la Faculté de Médecine de Paris

Médecin des Hôpitaux

Qui nous a permis de réaliser
cette thèse dans son service
et nous fait le grand honneur
de la présider

Qu'il trouve ici l'expression
de notre très respectueuse
reconnaissance

A Madame le Docteur M. LEFTHYMIOU

Chef de Clinique Assistant des
Hôpitaux de Paris

En remerciements pour son aide
et ses conseils si précieux au
cours de l'élaboration de ce
travail

L'INTOXICATION PAR L'ACONIT

ET L'ACONITINE

-:-

INTRODUCTION

-:-

Les cas d'intoxication par l'Aconit ou par l'Aconitine, son principal alcaloïde, sont relativement rares de nos jours. Cependant, comme nous allons le voir, ils sont loin d'être exceptionnels.

Ils peuvent résulter :

- de tentatives de suicide, pour la grande majorité d'entre eux ;

- d'un surdosage thérapeutique ou d'une susceptibilité particulière du sujet traité vis-à-vis du toxique ;

- enfin dans quelques cas, d'une ingestion accidentelle, notamment chez les enfants, ou lors d'une méprise botanique, la racine de la plante étant confondue avec celles de végétaux comestibles.

Les antalgiques modernes, plus puissants, beaucoup plus maniables et moins toxiques ont relégué l'Aconitine à l'arrière-plan. Cependant, bien que rarement, elle peut être encore utilisée dans le cas de certaines névralgies trigéminées rebelles aux autres thérapeutiques. Par ailleurs l'aconit entre dans la constitution d'un certain nombre de spécialités pharmaceutiques, essentiellement les sirops et accessoirement, pastilles, antispasmodiques et lotions résolutives.

Du fait de ses propriétés à engendrer des perturbations cardiaques, l'Aconitine a fait l'objet d'un grand nombre de travaux expérimentaux depuis le début du siècle et plus spécialement dans ces vingt dernières années. Elle permet en effet, d'une part, de tester un certain nombre de produits aptes à lutter contre les troubles du rythme et d'autre part, d'étudier certains phénomènes physiopathologiques accompagnant ou conditionnant ces troubles.

Bien que très variable d'un sujet à l'autre, le retentissement sur la sphère cardiovasculaire est au centre des préoccupations dans la gamme des phénomènes toxiques ; si l'on exclut les troubles respiratoires, il conditionne pratiquement à lui seul le pronostic pour le malade, c'est pourquoi il constituera la majeure partie de ce présent travail.

Nous présenterons d'abord les cas traités au Centre Anti-Poisons de l'Hôpital Fernand WIDAL, puis une statistique détaillée de ceux ayant fait l'objet d'appels téléphoniques durant ces dernières années, enfin nous étudierons un certain nombre de cas de la littérature où les observations concernant les troubles cardiaques ont été particulièrement intéressantes.

Nous ferons ensuite un résumé des troubles électrocardiographiques les plus fréquents, étudiés sur les malades présentés et à la lumière de certaines données expérimentales.

Les différentes thérapeutiques proposées seront alors examinées les unes après les autres, en regard des travaux qui s'y rappor-

tent et compte tenu des déductions physio-pathologiques qui peuvent en découler.

Enfin, après une récapitulation des principaux cas cités ou présentés, permettant peut-être de dégager quelques notions statistiques, nous essaierons de tirer un certain nombre de conclusions thérapeutiques.

-:-

HISTORIQUE

-:-

La connaissance de l'Aconit en tant que plante vénéneuse semble remonter très loin dans l'Antiquité, voire à la Préhistoire.

La légende mythologique faisait naître l'Aconit de la bave vomie par Cerbère lorsque Hercule le tira des Enfers. Déjà dans ces récits fabuleux, la plante semble susciter la crainte.

Plusieurs versions ont été données en ce qui concerne son origine étymologique. Selon Théophraste, ce nom serait emprunté à une antique ville de Bithynie en Asie mineure, où la plante croissait en abondance. Pline l'Ancien, par contre, dans son "Histoire Naturelle", le fait dériver du mot grec acone qui signifie rocher dénudé, rocaille, expliquant par là son site de prédilection.

Dans l'Antiquité il semble bien, qu'à de rares exceptions près, l'Aconit ne fut jamais utilisé comme remède, mais uniquement comme poison au même titre que la ciguë. A ce propos Plutarque, dans une biographie sur Marcus Crassus cite une tentative d'empoisonnement par l'Aconit. De son côté, l'Antiqué orientale n'a pas ignoré les vertus toxiques de la plante. La littérature sanscrite le dénomme Visha ou Stivisha : poison par excellence. De nos jours encore le

mot Bish ou Bikh désigne en Inde le poison violent extrait de la racine de l'Aconit Ferox, et qui fut durant des siècles utilisé par les indigènes pour empoisonner leurs flèches. Cette dernière utilisation remonte sans doute à la Préhistoire et par la suite Gaulois, Germains Scythes et de nos jours encore certaines tribus sauvages d'îles situées au nord du Japon ont conservé cet usage.

C'est semble-t-il l'Inde qui fut la première à employer l'Aconit en Médecine, et, par la suite, on le retrouve au Moyen Age dans la pharmacopée arabe sous le même nom de Bish. En Europe son utilisation fut plus tardive. En 1763, dans un traité du médecin viennois Antoine STOERCK, se trouvent mentionnées des préparations à base de feuilles d'Aconit et préconisées dans le traitement des rhumatismes, des névralgies, des enflures et contusions diverses. Un peu plus tard, en 1778, apparaissent les noms d'Aconitum Anthora et Aconitum Napellus dans la "Pharmacopée de Lyon", ils sont employés sous forme d'extraits et classés comme "Assoupissants". L'auteur, VITET, signale les dangers de leur utilisation et décrit les signes de l'intoxication. De son côté, ALEXANDER FLEMYNG d'Edimbourg publia en 1845 une étude clinique et expérimentale très complète sur l'Aconit Napel qui est restée un modèle du genre.

Au cours du 19e siècle l'emploi de l'Aconit devait se généraliser, mais sous des formes et des préparations bien diverses possédant des activités différentes, génératrices de nombreux accidents.

Successivement, les travaux de BRANDES, GEIGER et HESS puis en France ceux de DUQUESNEL, aboutirent à l'extraction de l'Aconitine

cristallisée et à l'obtention du nitrate d'Aconitine, corps aux propriétés bien définies.

A la fin du 19e siècle et au début de ce siècle le produit fut très largement utilisé entrant dans le traitement d'un grand nombre d'affections douloureuses, en particulier les névralgies faciales, sciatiques, les atteintes goutteuses et rhumatismales et dans les sirops pour lutter contre l'enrouement. Un assez grand nombre d'accidents fut enregistré alors, dûs pour les uns à des erreurs de prescription, pour les autres à une susceptibilité particulière de certains sujets, les doses utiles étant proches des doses toxiques. L'inconstance de ses actions physiologiques a fait progressivement abandonner son usage et du même coup les intoxications sont devenues plus rares également. Cependant on en dénombre encore quelques unes notamment au chapitre des intoxications volontaires. A ce propos nous terminerons ce panorama historique sur l'Aconit en rappelant que l'actualité internationale nous en a fourni encore un exemple il y a quelques mois par le suicide d'un chef militaire lors de la campagne Israelo-Arabe de 1967.

BOTANIQUE

-:-

Le genre Aconit de la famille des Renonculacées est représenté par un grand nombre d'espèces, une soixantaine au moins, croissant dans les régions tempérées et froides d'Europe, d'Asie et d'Amérique du Nord.

Ce sont des plantes dont la taille peut s'échelonner de 30 cm à 2 m que l'on rencontre essentiellement dans les régions montagneuses, poussant volontiers sur des terrains rocailleux et dans des espaces ombragés. Il n'est pas exceptionnel cependant d'en voir dans les jardins, cultivés pour leurs gracieuses fleurs ornementales bleues ou jaunes, facilement reconnaissables à cette forme si caractéristique que l'on a comparée à celle d'un casque.

On en compte 3 espèces principales en France :

- Aconitum Napellus ou Aconit Napel
- Aconitum Lycoctonum dont le nom vulgaire est Aconit Tue Loup
- et Aconitum Anthora plus connu sous les noms d'Anthore et de Maclou.

C'est l'Aconit Napel qui est le plus répandu en France. Il mesure en moyenne 1 mètre. C'est une plante à tige droite, le plus souvent simple, à feuilles très divisées disposées plus ou moins en éventail. Les fleurs

d'un bleu violet sont groupées en grappes. Le calice est à 5 sépales colorés comme les pétales. Le grand sépale supérieur recourbé en forme de casque au-dessus de 3 pétales inférieurs lui a valu des noms imagés tels que Casque de Jupiter, Char de Vénus, Capuchon de Moine.

La racine a la forme d'un petit navet, ses nombreuses radicelles s'insérant suivant des cercles réguliers.

Aconit Napel se trouve essentiellement dans les régions suivantes : Vosges, Jura, Alpes, Massif Central, Pyrénées et Cévennes. Cependant il n'est pas exceptionnel d'en voir dans le Centre, l'Est et la Normandie.

En montagne on n'en rencontre pratiquement jamais au-dessus d'une altitude de 2000 mètres.

Aconitum Lycoctonum et Aconitum Anthora sont à fleurs jaunes et comme A. Napel se retrouvent dans presque toutes les régions montagneuses d'Europe et d'une grande partie de l'Asie.

Sur les plateaux de l'Himalaya pousse une espèce, Aconitum férox ou A. féroce dont la teneur de la racine en aconitine est très élevée, environ deux fois celle d'A.Napel. C'est de sa racine qu'est tiré le bish dont nous avons parlé précédemment.

Si l'on ajoute enfin que la plante est représentée par une vingtaine d'espèces aux Etats-Unis, notamment dans les Montagnes Rocheuses, on aura une idée de sa grande distribution géographique, qui explique en partie ses utilisations diverses et nombreuses depuis les temps les plus reculés.

ACONIT NAPEL

ACONIT NAPEL

UTILISATION THERAPEUTIQUE

-:-

Tous les aconits renferment un certain nombre d'alcaloïdes, à plus ou moins forte concentration, suivant l'espèce considérée et la partie de la plante utilisée. Ces concentrations subissent de plus des variations saisonnières. C'est la racine qui en contient le plus, viennent ensuite les feuilles, enfin les fleurs.

Les 2 principaux alcaloïdes sont :

- l'Aconitine ou acétylbenzoylaconine
- la Napelline ou benzoylaconine.

Les préparations galéniques sont essentiellement :

- l'alcoolature préparée à partir de la feuille fraîche et qui contient 0,10 g d'alcaloïdes totaux par litre (tableau C),

et la teinture de racine contenant 0,50 g d'alcaloïdes totaux pour 1000 g de teinture (Tab.A).

On employait autrefois l'extrait d'Aconit qui d'un maniement dangereux fut retiré du codex de 1937. En outre, ce dernier n'inscrit sous le nom d'Aconitine que l'Aconitine pure cristallisée. Y figure également le nitrate d'Aconitine (tous deux Tab.A).

Nous reproduisons ci-après un tableau em-

prunté à FABRE et REGNIER, résumant les doses maximales et les doses léthales pour les différentes préparations.

Désignation	Alcaloïdes p.100	Dose maxi en g		Doses léthales en g
		par dose	par 24 h	
Alcoolature de feuilles	-	1	5	
Teinture de Racine	0,05	0,50	1,50	1,25 à 3 ou 4
Aconitine cristallisée		0,0002	0,0005	0,001 à 0,0015

Spécialités

Il y a d'une part l'Aconitine Houdé dosée au 1/10 mg de nitrate d'Aconitine (tab.A.). Et par ailleurs il existe un assez grand nombre de produits dans la formule desquels entre l'Aconit dans une des formes dont nous venons de parler. Ils appartiennent pour la majorité d'entre eux à la catégorie des antitussifs, que ce soient pastilles, gouttes ou sirops, et, accessoirement à celle des antispasmodiques et des préparations résolutives. Les dosages y sont généralement faibles et les accidents avec ces derniers produits ne peuvent se concevoir que dans le cadre d'une intoxication volontaire chez l'adulte ou d'une ingestion accidentelle chez l'enfant.

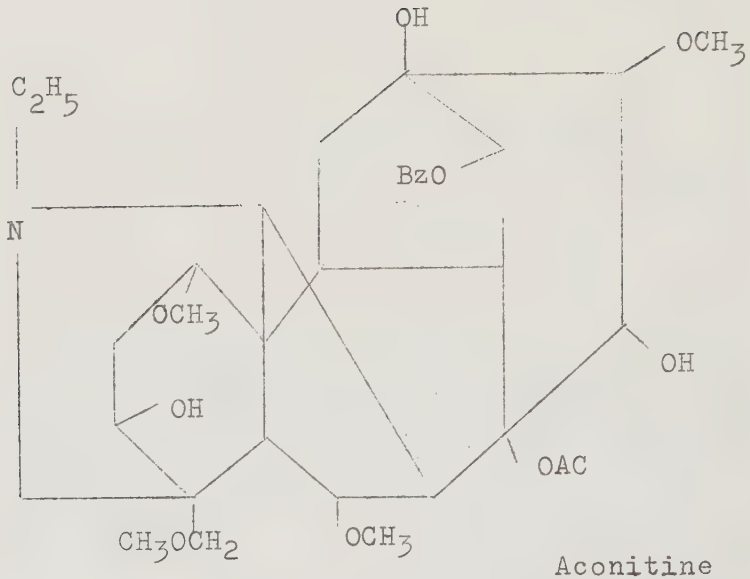
PROPRIETES PHYSIQUES ET CHIMIQUES DE L'ACONITINE

-:-

L'aconitine cristallisée se présente sous forme de petits cristaux prismatiques rhomboïdaux. Elle est incolore et inodore. Très peu soluble dans l'eau, elle l'est par contre dans l'alcool, l'éther et le chloroforme. Son point de fusion est à 194°. Dextrogyre en solution alcoolique elle est lévogyre en solution benzénique.

Du point de vue chimique, c'est une base faible qui peut donner des sels en particulier le nitrate d'aconitine.

Nous avons vu précédemment que l'aconitine était l'acétylbenzoylaconine. Sa formule brute est $C_{34}\ H_{47}\ O_{11}\ N$. Sa structure exacte a fait l'objet de nombreux travaux (WIESNER et coll. 92) et n'est connue que depuis quelques années seulement. Soulignons au passage sa parenté étroite avec la delphinine, alcaloïde extrait du Delphinium, qui donne un tableau d'intoxication très voisin de celui de l'aconitine.



Aconitine
(d'après Boit.H)

Actions Physiologiques

A dose thérapeutique, l'aconitine présente un tropisme particulier pour les terminaisons du nerf trijumeau, exerçant une action d'abord excitante puis ensuite paralysante.

Pour une plus forte dose, une action semblable se développe au niveau des terminaisons nerveuses sensitives, touchant la face en premier, puis les membres supérieurs, les membres inférieurs et enfin les doigts. Elle exerce également une action excitante au niveau des glandes sudoripares et salivaires et à un stade ultérieur les nerfs moteurs sont touchés, avec là encore les deux phases caractéristiques, excitation puis paralysie.

A dose toxique, elle déprime les centres thermorégulateurs engendrant des hypothermies et perturbe le centre respiratoire bulbaire accélérant et amplifiant la respiration puis la déprimant et la ralentissant.

Même à très forte dose, la conscience demeure intacte.

Son action au niveau du coeur est très caractéristique.

A dose moyenne son action se manifeste le plus souvent par une diminution plus ou moins marquée du rythme cardiaque, due semble-t-il à l'effet exercé par le pneumogastrique.

Expérimentalement, par action directe sur le coeur, l'aconitine provoque d'abord une augmentation très marquée du rythme et de l'amplitude des contractions. Dans une seconde phase survient un ralentissement que l'on n'observe pas si l'animal a préalablement reçu de l'atropine ou si les pneumogastriques ont été sectionnés. Par la suite une dissociation auriculo-ventriculaire s'installe avec apparition de nombreuses extrasystoles précédant généralement la tachycardie puis la fibrillation ventriculaire terminale.

Le déroulement de ces phénomènes est relativement constant sur le coeur de Mammifères et sur le coeur de Grenouille et peut contribuer à la caractérisation toxicologique de l'aconitine.

°°°

Etiologie et description de l'intoxication. Toxicologie

Etiologie

De nos jours, l'abord chirurgical direct du ganglion de Gasser dans le traitement de la névralgie faciale essentielle permet le plus souvent d'obtenir la guérison définitive. Cependant, dans quelques cas, après échec des autres thérapeutiques, l'aconitine est encore utilisée. En dehors du dépassement de la dose quotidienne limite, les accidents thérapeutiques peuvent se voir lorsque les prises ne sont pas suffisamment fractionnées et échelonnées, ou lorsque le métabolisme hépato-rénal du sujet est perturbé. On a cité le cas d'une intoxication survenue à la suite d'une prise unique de 2/10 de milligramme d'Aconitine.

Cependant, dans la grande majorité des cas, il s'agit d'intoxications volontaires. A ce propos, beaucoup de malades souffrant de névralgies trigéminées se trouvent assez souvent dans un état plus ou moins marqué de dépression et il n'est pas souhaitable de les laisser en possession d'un tel toxique.

Si, durant l'Antiquité, au cours du Moyen Age et de la Renaissance les empoisonnements criminels avec l'aconitine furent nombreux, ils ne se voient pratiquement plus de nos jours.

La plante elle même est responsable d'un bon nombre d'intoxications. Il s'agit le plus souvent d'une méprise botanique concernant plus particulièrement la racine qui peut être

confondue avec celles du Raifort, du radis noir ou encore de certains céleris et consommée comme telles. GIRARD et coll. (29) nous rapportent un cas mortel survenu après l'ingestion de feuilles d'Aconit consommées en guise de salade. Le cas décrit par COLSON est encore plus inattendu ; un jeune militaire français cantonné en Allemagne, à la suite d'un pari stupide et après de "copieuses libations" mangea un bouquet de fleurs et but l'eau du vase qui les contenait. Il mourut quelques heures plus tard, c'était un bouquet d'Aconits !

Enfin, on a signalé en Suisse des cas curieux d'intoxication après absorption de miel provenant de ruches dont les abeilles avaient butiné des aconits nombreux dans ces régions.

On pourra juger de la diversité des modes d'intoxication.

Symptomatologie et toxicologie

Les premiers signes de l'intoxication surviennent en général dans la demi-heure qui suit l'ingestion. Au moment de celle-ci, le sujet ressent d'abord une grande amertume dans la bouche et sur la langue, amertume qui se transforme bientôt en brûlure, faisant place à son tour à des fourmillements très caractéristiques qui peuvent s'étendre aux lèvres et à tout le pharynx et que certains expérimentateurs ont comparé aux effets de faibles courants électriques. Les troubles sensitifs vont s'étendre à toute la face donnant quelquefois au malade l'impression que sa tête s'allonge démesurément. A ce stade, on note également des paresthésies accompagnées d'un certain degré d'anesthésie prédominant aux

extrémités des doigts, des orteils mais aussi au thorax et au périnée.

Le malade est nauséeux, salive abondamment et peut présenter des vomissements, plus rarement de la diarrhée. Il est en proie à une angoisse extrême et respire difficilement. Il est sujet à des vertiges, sa vision est floue. Il ressent une grande faiblesse musculaire plus ou moins accompagnée de crampes. Enfin, à tout cela s'ajoute une sensation de très grand froid.

A l'examen : on est en présence d'un malade généralement lucide mais très anxieux. Il est pâle, souvent cyanosé, couvert de sueur. Sa température est souvent très abaissée. On note des troubles respiratoires plus ou moins importants, dyspnée, respiration anarchique. Le plus souvent le pouls est petit, rapide et très irrégulier avec tension artérielle basse. Cependant il est fréquent d'enregistrer des bradycardies à différents stades de l'intoxication. Nous reviendrons plus en détail sur les principaux troubles cardiaques les plus fréquemment rencontrés.

Il peut y avoir un degré plus ou moins marqué d'hypotonie musculaire. Généralement les réflexes ostéo-tendineux sont retrouvés, par contre on note quelquefois l'abolition du réflexe cornéen et du réflexe vélo-palatin. La pupille est généralement en légère mydriase.

On peut observer des crises convulsives, celles-ci étant généralement contemporaines d'un syndrome d'Adams-Stokes.

La mort peut survenir par arrêt respiratoire ou le plus souvent par fibrillation ventriculaire.

A l'autopsie les lésions sont peu caractéristiques. On trouve dans la plupart des cas un oedème pulmonaire important, un coeur dilaté surtout aux dépens des cavités droites (O'DESKY) et quelquefois des lésions de néphrite aiguë (GIRARD).

L'étude histologique révèle une extravasation sanguine importante et un oedème interstitiel dans différents organes essentiellement foie, poumons, cerveau, reins et myocarde (KAMPF).

L'élimination du toxique se fait par les urines, la bile, la voie la plus importante, la salive, les fèces.

La recherche toxicologique de l'aconitine est une des plus difficiles qui soient. Il n'existe pratiquement pas de réactions chimiques caractéristiques et suffisamment sensibles. Il faut avoir recours à des méthodes physiologiques utilisant le cobaye, animal très sensible au toxique (1/40 mg le tue en 30 mn) et chez lequel les symptômes sont particulièrement fidèles. L'injection d'une très faible quantité détermine chez cet animal un état d'agitation intense avec cris aigus et tremblement, puis hérissement du poil, mâchonnement caractéristique, mouvements des pattes antérieures venant frotter le museau, affaissement des pattes postérieures enfin vomissements et hoquet persistant jusqu'à la mort qui survient par asphyxie. Ce hoquet très caractéristique réalise le classique "mouvement de salut profond et réitéré" décrit au siècle dernier par LABORDE et DUQUESNEL.

Certains auteurs ont proposé des méthodes complémentaires utilisant la spectrophotométrie et plus récemment la chromatographie sur

papier (BASTERO-BEGUIRISTAIN), mais ce sont là des techniques très délicates auxquelles il n'est pas souvent nécessaire de recourir.

-:-

OBSERVATION n°1

Mr. Robert L... 65 ans

Homme traité depuis 10 ans pour épisodes dépressifs et souffrant depuis 3 ans de névralgie faciale.

Il absorbe dans l'après-midi du 10.1.1964 :

- 20 granules d'aconitine à 1/10 mg soit 2 mg
- plusieurs comprimés d'Equanil
- environ 1 g de Nembutal
- 20 comprimés de Nozinan
- 30 comprimés de Librium

Il est admis quelques heures plus tard à l'Hôpital Corentin-Celton dans un état comateux. Il présente alors une cyanose importante, des troubles respiratoires et un état de collapsus. Le pouls et la tension artérielle sont imprenables, les bruits cardiaques sont rapides et sourds.

Le coma est profond, avec pupille en myosis et on note l'abolition du réflexe cornéen. Le réflexe cutané plantaire est indifférent, il n'y a pas d'asymétrie du tonus.

Le malade est intubé d'urgence. Il reçoit de l'oxygène, 500 cc de glucosé isotonique avec coramine ainsi que 2 ampoules de gluco-

Malade n° 1

Mr Robert L.

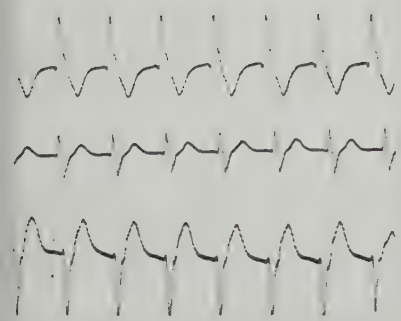


Fig. 1a

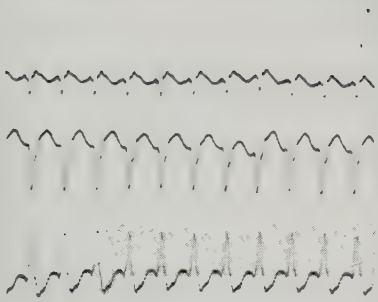


Fig. 1b

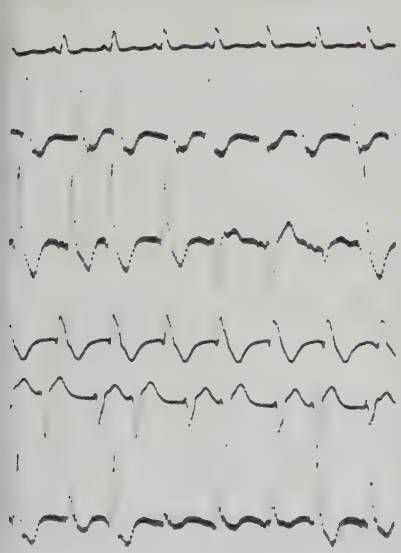


Fig. 2

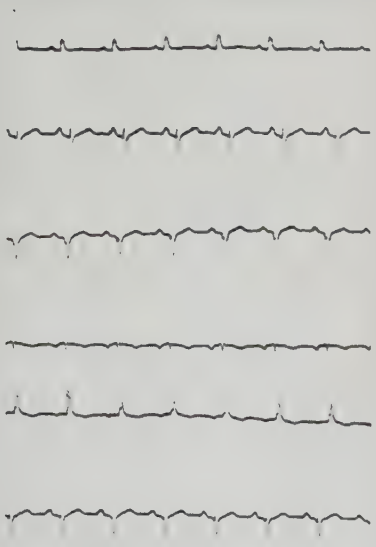


Fig. 3

nate de calcium en intra-veineux.

A la suite d'un vomissement important le malade fait un encombrement bronchique qui nécessite une aspiration au cours de laquelle survient un arrêt cardiaque. Un massage cardiaque externe est pratiqué et on met en place une perfusion de sérum glucosé isotonique avec Lévophed avec oxygénothérapie.

Le malade est adressé à Fernand-Vidal. A son arrivée dans le Service, la tension artérielle oscille entre 7 et 24. Il est mis sous respiration assistée et la perfusion de glucosé Lévophed est poursuivie.

Vers une heure, l'E.C.G. montre d'abord un épisode de rythme régulier à 93 (fig.1 a) avec complexes QRS amples de durée moyenne 0,12 s, vraisemblablement d'origine nodale, auquel fait suite quelques instants plus tard une tachycardie à 190 (fig.1 b) sans doute ventriculaire sans qu'il soit possible cependant de l'affirmer.

Sur les tracés enregistrés une heure plus tard (fig.2) on note encore un rythme moyen à 100 fait de l'alternance de rythme sinusal, de salves d'extrasystoles polymorphes avec des épisodes de bigéminisme (a VL) et l'on enregistre encore en a VR un rythme à 93 apparenté à celui de la (fig.1.a).

Progressivement au cours de la nuit, l'électrocardiogramme va se normaliser pour reprendre dans la matinée du 11.1.64 un aspect semblable à celui des tracés antérieurs à l'intoxication (fig.3).

Cependant le malade est encore inconscient. Il y a toujours abolition des réflexes de défense, du réflexe cornéen, du réflexe sur la

sonde trachéale et le malade est en hypothermie prononcée à 32°5.

Outre le traitement décrit ci-dessus, l'intoxication barbiturique a nécessité des perfusions de sérum bicarbonaté. Le malade a repris conscience le 14.1.1964 et a présenté par la suite des complications infectieuses ayant nécessité une antibiothérapie de plusieurs jours.

La guérison est complète le 19.1.64.
Donc, en fin de compte, il s'agit ici d'une intoxication barbiturique et aconitinique. L'aconitine a joué un rôle certain dans l'apparition de l'hypothermie et, compte tenu de celle-ci, elle est responsable sans aucun doute des perturbations cardiaques sévères qui ont été enregistrées dont quelques unes sont typiques d'une telle intoxication (collapsus, bigéminisme, extrasystolie ...).

Parmi tous les examens complémentaires on peut remarquer que la kaliémie est restée aux alentours de 3,5 mEq pendant les premières heures de l'intoxication.

°°°

OBSERVATION n°2

Mme Nicole B..., 35 ans, absorbe dans un but de suicide le 19.3.1964 à 18 h 40 granules d'aconitine soit un total de 4 mg.
Elle est hospitalisée environ 1 h 30 plus tard. La malade est consciente. Elle a déjà vomi et se plaint alors de pesanteur épigastrique.

A l'examen : il n'y a pas de cyanose. Cependant la malade accuse une dyspnée de décubitus assez marquée.

La tension artérielle est à 12/9, le pouls à 120, les bruits du coeur sont normaux.

Les réflexes ostéo-tendineux sont présents. On ne note par ailleurs aucune anomalie sensitive.

Un lavage d'estomac est immédiatement pratiqué et la malade reçoit 1 ampoule de gluconate de Ca I.V. ainsi qu'un demi mg d'atropine S.C.

On note sur l'E.C.G. un rythme sinusal à 115 avec quelques variations de l'amplitude des complexes QRS (peut être d'ordre respiratoire). Le bilan électrolytique est normal dans son ensemble. On notera toutefois que le potassium est à 3,9 mEq, 157 mg/l., la calcémie étant normale à 96 mg/l.

Aucun autre trouble n'est enregistré durant la nuit et le lendemain, l'état de la malade est très satisfaisant. Elle sortira peu après.

,°o

OBSERVATION n°3

Mme Jeannine B..., 42 ans, déprimée de longue date, traitée par thymoanaleptique (Laroxyl) et Procalmadiol, absorbe le 24.2. 1966 à 9 heures du matin 30 granules d'aconitine soit un total de 3 mg.

Elle est admise à 13 h à l'Hôpital Broussais qui se met en rapport avec le Service Anti-

poisons où elle sera transférée.

Entre 9 h et 13 h la malade a vomi spontanément plusieurs fois.

A son admission, elle se plaint de fourmillements au niveau de la langue, elle a une impression de grosse langue et ressent des paresthésies au niveau des mains.

Un lavage d'estomac est pratiqué et elle reçoit de l'atropine en injection s.c.

A 19 h 45 (à Fernand Widal) on constate que la conscience est normale et que les paresthésies ont disparu.

La malade respire librement. Sa T.A. est à 11/7,5 et l'auscultation cardiaque est normale.

Il n'y a pas d'hypotonie musculaire notable, les réflexes ostéo-tendineux sont présents et symétriques.

L'E.C.G. montre un rythme sinusal à 75.
On met la malade sous perfusion de sérum glucosé isotonique et on lui administre à plusieurs reprises 1/4 mg d'Atropine en injection s.c.

Le lendemain son état est satisfaisant. Il n'y a plus trace de troubles sensitifs et aucune perturbation de l'E.C.G. n'est apparue.

Dans le bilan électrolytique, lors de l'admission de la malade la calcémie était à 100 mg/l alors que le potassium était à 148 mg/l ou 3,8 mEq.

OBSERVATION n°4

Mme Le G... Françoise, 30 ans, absorbe dans la matinée du 5.2.1967 :

60 comprimés d'Aconitine soit 6 mg
1 tube de Mogadon
5 comprimés d'Epanal 5.

Son mari la découvre environ deux heures plus tard dans un état de torpeur. Elle est adressée directement au centre de réanimation de Fernand Widal.

A son entrée dans le service, soit environ 3 heures après l'ingestion des toxiques la malade est consciente.

La respiration est normale.
Tension artérielle à 10/8, pouls à 70 régulier.
R.O.T. présents et symétriques.
La pupille est normale.
Tonus musculaire normal.
Aucune anomalie n'est alors visible sur l'E.C.G.

Un lavage d'estomac pratiqué immédiatement ne montre pas de trace de comprimés.

La malade reçoit : Atropine 1/2 mg I.V. toutes les 3 heures.
- 1 g de gluconate de calcium en I.V. 2 fois/ 24 heures.

Vers 23 heures, la malade se plaint de parésies au niveau de la cavité buccale et présente des troubles plus ou moins marqués de la sensibilité linguale. L'E.C.G. montre alors une bradycardie sinusale à 47 avec un espace QT supérieur à 0,40 sec.

Ces troubles vont régresser au cours de la nuit. Le lendemain la malade va tout à fait bien, elle sortira quelques jours plus tard.

Du point de vue électrolytique à l'entrée, la calcémie était à 92 mg/l, le potassium à 150 mg/l ou 3,8 mEq.

°°°

OBSERVATION n°5

Melle Jocelyne G... 20 ans.
Absorption de 15 cp de Gossypiol Maurin pour 1 cp : Aconit 2,3 mg (extr.)
Belladone 2,3 mg (extr.)
soit un total de 34 mg pour l'Aconit ainsi que pour la Belladone.

L'intoxication a été minime, la symptomatologie pauvre si ce n'est un flou visuel. L'examen somatique a été par ailleurs normal. Bilan complémentaire normal. E.C.G. normal.

La malade a été hospitalisée pour surveillance.

°°°

APPELS TELEPHONIQUES

Outre les cinq cas hospitalisés dans le service, un certain nombre d'appels téléphoniques ayant trait à l'Aconitine ont été enregistrés.

A) Aconitine - Pour les années 1965 - 1966 - 1967 nous avons relevé 5 appels. Les voici

résumés :

1) le 28.1.65 à 17 h 15 l appel de Boulogne s/Mer concernant une fillette de 2 ans ayant absorbé 10 comprimés d'Aconitine Houdé soit 1 mg au total. A vomi spontanément deux fois. Transportée en clinique où l'on a pratiqué un lavage d'estomac et administré Atropine et gluconate de calcium intra-veineux.

L'enfant n'a présenté aucun trouble par la suite.

2) Le 1.2.1965,- 21 h 30

Appel concernant une femme de 45 ans intoxiquée par 40 comprimés à 1/10 mg soit 4 mg d'Aconitine.

A présenté nausées et vomissements spontanés.

Hospitalisation : lavage d'estomac
gluconate de Ca I.V.
Atropine s.c. 1/2 mg répétées.

Le lendemain matin la malade va bien. Il n'est pas apparu de troubles du rythme ni de troubles ventilatoires. La tension artérielle est normale, l'état général satisfaisant.

3) Le 7.12.1965 - 10 h

Un appel de l'hôpital Trousseau concernant l'intoxication de deux garçonnets de 3 et 2 ans qui auraient absorbé 30 à 40 granules d'Aconitine à eux deux. L'ingestion réelle n'a pu cependant être confirmée. Toutefois le traitement classique et la surveillance ont été conseillés. (Aucun autre détail n'a été donné par la suite. Appel donné ici à titre d'information).

4) Le 16.5.66 - 21 h 30

Appel de l'Hôpital de Dieppe concernant une intoxication par 50 granules d'aconitine soit 5 mg chez une femme de 40 ans.

Hospitalisation - Lavage d'estomac - Traitement comme précédemment. Aucun trouble notable.

5) Le 25.1.67 - 2 h 30

Un appel de Villeneuve-le-Roi pour une intoxication à l'aconitine d'environ 4 mg.

Le malade a été transporté en milieu hospitalier dans un état de collapsus. Il a vomi.

Traitement classique comme ci-dessus. Guérison rapide sans apparition d'autres troubles.

B) En ce qui concerne les spécialités dans lesquelles entre l'Aconit sous une des formes citées plus haut, toujours pour la même période 65-66-67 nous avons enregistré un assez grand nombre d'appels divers, 37 au total.

26 appels concernaient des enfants de moins de 6 ans ayant ingéré une plus ou moins grande quantité de spécialités anti-tussives pour adultes : pastilles, sirops, gouttes contenant de l'Aconit à côté de la Belladone et de la codéine.

Chez 3 d'entre eux on a pu observer des troubles respiratoires, de la cyanose et un certain degré de tachycardie. Sous surveillance et traitement ces symptômes ont régressé rapidement. Notons cependant que la codéine est ici pour beaucoup dans l'apparition des

troubles respiratoires.

Nous avons noté en particulier le 26.7.65 1 appel pour un enfant de 3 ans (garçon) ayant absorbé le contenu d'un flacon de gouttes Nican représentant 1,30 g de teinture d'Aconit. On a provoqué des vomissements tout de suite après l'absorption. L'enfant a été hospitalisé dans un état de somnolence. Il présentait une bouffissure caractéristique du visage.

Traitement : lavage gastrique, sérum glucosé + 2 g de chlorure de calcium. Régression rapide des troubles.

et 11 appels concernant des adultes
10 femmes et 1 homme

Pour 7 femmes, il s'agissait d'une intoxication volontaire par absorption d'une assez grande quantité de Gossypiol Maurin (utilisé pour troubles menstruels) contenant entre autre Aconit et Belladone.

En particulier, l'une d'elles, âgée de 31 ans en avait absorbé 80 comprimés soit 180 mg d'Aconit et autant de Belladone.

La malade fut hospitalisée à Rouen. Le principal trouble observé fut une tachycardie sinusale à 130/mn ayant persisté pendant quelques heures puis régressé progressivement sous traitement (gluconate de calcium).

Il y a lieu de souligner que la présence de la Belladone aux côtés de l'Aconit dans ce produit peut dans une certaine mesure prévenir l'apparition de troubles du rythme importants.

Nous signalerons pour terminer qu'une mala-

de de 32 ans après absorption d'une seule cuillerée à soupe d'une potion contenant 8 g de teinture d'Aconit par litre a présenté certains symptômes caractéristiques, fourmillements de la langue, paresthésies des membres, lipothymies.

De l'ensemble de ces observations, il ressort que 8 d'entre elles au moins sont relatives à des doses élevées de nitrate d'Aconitine, de 2 à 6 mg.

Le traitement a consisté en un lavage d'estomac précoce, Atropine et gluconate de calcium I.V., plus des traitements symptomatiques adaptés à chaque cas.

Exceptés, le malade n°1 qui a présenté des troubles cardiaques importants et la malade n°4 qui a manifesté une bradycardie, il n'y a pas eu chez les autres de perturbations cardio-vasculaires remarquables.

Compte tenu des vomissements spontanés et du lavage gastrique précoce, l'atropine et le calcium semblent jouer un rôle indiscutable dans la prévention des troubles cardiaques.

Enfin, du point de vue des appels téléphoniques, sur un total de 40.000 environ pour les années 1965-66-67, 42 se rapportaient à l'Aconit ou à l'Aconitine à des degrés divers. En regard de l'utilisation actuelle de ces produits, ce total n'est donc pas négligeable.

Nous allons examiner maintenant un certain nombre de cas de la littérature où les troubles du rythme ont été particulièrement marqués et voir quelles sont les thérapeutiques qui leur ont été appliquées.

QUELQUES OBSERVATIONS DE LA LITTERATURE PARTICULIEREMENT REMARQUABLES

-:-

1/ Un cas d'intoxication par l'aconitine avec troubles du rythme cardiaque par M.J. DECHELOTTE

Résumé de l'observation

Un jeune militaire hospitalisé à l'infirmerie de son unité, dans une période de dépression, absorbe le 4.11.1964 à 18 h 30, 40 granules de nitrate d'aconitine soit une dose totale de 4 mg ainsi que quelques comprimés d'Asprizine.

Le malade est hospitalisé 1 h 30 plus tard dans un état de somnolence. Il se plaint de sensation d'allongement de la tête, de fourmillements de la langue et des membres.

Il n'existe pas de troubles moteurs objectifs.

Les réflexes ostéo-tendineux sont retrouvés. On constate par contre un certain déficit sensitif caractérisé par une hypoesthésie au tact et à la douleur.

Il n'y a pas d'anomalie pupillaire.
La respiration est normale. Le rythme cardiaque est régulier à 80 avec une tension artérielle à 12/8.

Le malade reçoit un vomitif (apomorphine)

une solution de tanin, 500 ml, puis coramine et atropine en injection s.c.

4 heures environ après l'ingestion du toxique apparaissent des troubles du rythme qui se traduisent sur l'E.C.G. par un bigéminisme dont les extrasystoles sont tantôt nodales, tantôt ventriculaires.

Mis sous perfusion glucosée isotonique avec une ampoule d'aminophylline, le malade reçoit encore 0,5 mg d'atropine s.c. et une ampoule de solucamphre. La T.A. est alors à 11/7.

Une heure plus tard l'E.C.G. est encore plus perturbé : alternance de bigéminisme et de phases de dissociation A-V avec complexes ventriculaires polymorphes, extra-systolie polymorphe préfibrillatoire. La T.A. est à 10/6. Pas de troubles respiratoires.

On administre une nouvelle ampoule d'aminophylline et 0,25 mg d'ouabaïne. Le malade s'endort peu après.

Dans les heures qui suivent, le rythme va se normaliser, quelques chutes tensionnelles surviendront encore cependant. Une perfusion contenant 25 mg d'hémisuccinate d'hydrocortisone sera installée. Par la suite la T.A. demeurera toujours supérieure à 8.

Le lendemain matin le malade est parfaitement conscient et ne se plaint de rien. l'E.C.G. est alors strictement normal. Le malade sortira peu après.

2/ Observation de REYMOND, BOREL et RIVIER

Résumé de l'observation

Il s'agit d'un jeune français de 25 ans, étudiant en Pharmacie, en séjour à Lausanne, qui avant cet épisode, avait par deux fois tenté de se suicider.

Le 23.2.1958 il absorbe 5,3 mg d'aconitine et 4 comprimés de Dramamine afin d'éviter les vomissements.

Les premiers symptômes de l'intoxication apparaissent 1/2 heure plus tard. Il éprouve d'abord une grande faiblesse musculaire "ses jambes ne le portent plus", ressent des picotements nombreux au niveau de la tête et des membres, une grande sensation de froid, des palpitations cardiaques, une gêne respiratoire et il est angoissé.

Lors de son hospitalisation d'urgence, il est lucide, pâle, très agité, présentant périodiquement des épisodes de dyspnée à type de tirage, alternant avec des phases d'apnée suivies d'une respiration pénible, stertoreuse. Il est nauséeux.

L'auscultation révèle une tachyarythmie complète, les bruits variant constamment d'intensité ; au pouls on perçoit un rythme paraissant tantôt trigéminé tantôt complètement anarchique. La tension artérielle est à 9,5/6,5.

Un lavage gastrique est immédiatement pratiqué. Le malade reçoit de l'atropine en injections répétées et des analeptiques variés : sympatol, caféine, lobéline. On met en place un sérum glucosé avec micorène plus oxygénothérapie et ventilation assistée pour lut-

ter contre les troubles respiratoires.

L'état du malade va s'améliorer au cours de la nuit. Le lendemain, le rythme cardiaque est normal, seuls, persistent un engourdissement de la langue et des tremblements. Le malade sort quelques jours plus tard.

L'enregistrement E.C.G. pendant les troubles du rythme montre essentiellement un bloc auriculo-ventriculaire partiel et des extrasystoles polymorphes groupées par trois, alternant avec un complexe QRS normal. Les 3 extrasystoles issues de foyers différents se reproduisent régulièrement dans le même odre et identiques à elles-mêmes. Elles sont suivies d'une pose compensatrice puis d'une systole normale et de nouveau trois extrasystoles, réalisant un rythme quadrigéminé.

L'auteur publie un autre tracé E.C.G. enregistré le lendemain, le rythme est sinusal et aucune anomalie n'est visible.

3/ Observations de trois malades intoxiqués par de la teinture d'Aconit et ayant présenté des troubles du rythme
MERCHANT et coll. (Bombay)

Il s'agit d'une intoxication collective touchant 3 hommes après ingestion d'une solution médicinale contenant de la teinture d'Aconit. Chaque individu absorba environ 7 à 10 ml de teinture d'Aconit (ici teinture de la pharmacopée indienne D.L. 5 ml) soit au minimum 4 mg d'alcaloïdes totaux.

a) Homme de 30 ans - 15 minutes après ingestion de la solution, il est pris de nausées et de douleurs abdominales. Il absorbe alors

de l'eau salée pour se faire vomir et y parvient. Il ressent par la suite une grande faiblesse musculaire et est pris de vertiges, puis apparaissent des crampes musculaires et une hyperesthésie marquée.

Deux heures plus tard il est admis à l'hôpital général de Bombay.

Il est conscient. Sa température est à 36°9, son pouls à 68, sa tension artérielle à 10/7. Sa respiration à 16/mn.

Un tracé E.C.G. enregistré peu après permet de voir un rythme moyen à 83, le plus souvent nodal, et des extrasystoles nodales occasionnelles. Dans les périodes de rythme sinusal l'espace P.R varie de 0,16 sec à 0,28 sec.

Traitement par quelques analeptiques.
Le malade est complètement guéri le lendemain.

b) Homme de 35 ans, ami du précédent.

Une heure après la prise du toxique, ressent des picotements sur tout le corps et une sensation de brûlure abdominale intense. Il salive abondamment et vomit plusieurs fois spontanément durant son transport à l'hôpital où il arrive 3 heures environ après le début de l'intoxication.

Sa température est à 36°, son pouls à 72, sa T.A. à 10/7.

Deux heures plus tard, 5 heures après l'ingestion du toxique, apparition de convulsions cloniques durant deux minutes avec perte de connaissance survenant en même temps qu'un arrêt cardiaque, nécessitant massage cardiaque externe et respiration artificielle. Le

malade reprend conscience quelques minutes plus tard, il n'a aucun souvenir de cet épisode.

Un E.C.G. enregistré 15 minutes après l'arrêt cardiaque montre un rythme moyen à 140. On y remarque entre autre un court épisode de fibrillation ventriculaire, un bloc de branche transitoire et par moments un allongement de P.R à 0,24 s avec quelques échappements nodaux.

Les troubles cardiaques furent traités ici par injection intra-veineuse d'une solution de novocaïne à 0,1 p.cent ; 50 ml de cette solution ramenèrent un rythme sinusal stable en 15 minutes. 50 ml furent encore injectés et plus aucun trouble E.C.G. ne fut observé par la suite. Un tracé enregistré 12 heures plus tard est strictement normal.

c) Homme de 35 ans - 15 minutes après la prise du toxique ressent des crampes dans les mains et dans les jambes. Puis 30 minutes plus tard, c'est une sensation de froid qui l'envahit accompagnée d'une grande faiblesse musculaire et suivie d'un engourdissement progressif de tout le corps. Il vomit après avoir absorbé le contenu d'une bouteille d'eau minérale. Il est admis à l'hôpital 5 heures après le début de l'empoisonnement.

Il se plaint alors de vertiges et d'hyperesthésie au toucher.

Sa température est à 36°, son pouls à 80/mn, son rythme respiratoire à 18/mn et sa T.A. à 11/6. Un premier E.C.G. montre déjà quelques extrasystoles. Un autre, enregistré une heure plus tard, soit 6 heures après le début de l'intoxication révèle un rythme

bigéminé avec extrasystoles tantôt nodales, tantôt ventriculaires et des variations de P.R. de 0,06 à 0,16 sec.

Le malade reçoit le même traitement que le précédent patient à savoir 50 ml de novocaïne à 0,1 p.cent en I.V. Le rythme sinusal se rétablit rapidement. 12 heures plus tard l'E.C.G. ne montre aucune anomalie.

Donc 3 cas remarquablement intéressants car dûs à des doses pratiquement identiques au même produit montrant les variations de tolérance individuelle.

Développement de troubles cardiaques, très marqués chez le 2e malade et qui ont été favorablement influencés par la novocaïne I.V permettant un retour rapide au rythme sinusal.

On notera également ici, l'importance dans les 3 cas de la symptomatologie sensitive.

Enfin le malade n°2 a présenté un épisode convulsif du sans doute à une anoxie cérébrale transitoire par défaillance circulatoire (syndrome d'Adams-Stokes).

4/ Guérison d'une intoxication à l'aconitine par injection intraveineuse de gluconate de calcium et de sulfate de magnésium par BEGEMANN S.W.

Il s'agit ici d'une femme de 77 ans souffrant depuis 14 ans de névralgies trigéminées. Une intervention chirurgicale ne l'a que très peu améliorée et la gêne redevenant intolérable, de l'aconitine lui sera prescrite. Les

doses limites seront rapidement atteintes, puis, dépassées très largement. A cet égard les chiffres donnés sont suffisamment éloquents. Dans les jours précédents l'hospitalisation la malade a pris en moyenne 2,25 mg d'aconitine par jour ! Le dernier jour, en l'espace de quelques heures elle absorbe 3 mg d'aconitine.

Deux heures environ après l'ingestion des dernières pilules, la malade est prise de vertiges et de nausées, sa vue se trouble et elle ressent une angoisse extrême.

Elle est hospitalisée peu après.
A son arrivée, elle présente à plusieurs reprises un syndrome d'Adams-Stokes typique provoquant des syncopes, accompagnées de convulsions, avec blocage respiratoire. Pendant ces épisodes le pouls n'est pas perçu et la tension artérielle est imprenable. En dehors de ces accès la conscience est conservée permettant l'interrogatoire de la malade. Les symptômes typiques de l'intoxication par l'aconitine sont retrouvés : nausées, fourmillements des extrémités, vue trouble, sensations de froid intense et d'angoisse.

La pupille est moyennement dilatée avec réaction à la lumière positive. Les réflexes sont normaux. Il n'y a pas d'hypotonie. La température est à 35°4.

L'E.C.G. révèle des accès de tachycardie ventriculaire, avec bloc A-V complet de type Adams-Stokes, à une fréquence de 214/mn. On remarque en plus un bloc de branche droit. On enregistrera encore par la suite un épisode de tachycardie supraventriculaire à 115/mn. La respiration est par moment très irrégulière. Le traitement consiste en oxygénothérapie et

injection I.V. de gluconate de calcium et de sulfate de magnésium. En 15 minutes environ 40 ml de gluconate de Ca à 10 p.cent et 5 ml de sulfate de Mg à 15 p.cent sont donnés.

Peu après les accès de tachycardie vont disparaître, le pouls revient à 100/mn avec rythme encore irrégulier. La respiration s'améliore et la sensation de froid s'atténue.

Le lendemain l'état général de la malade est bon. Cependant son pouls est encore irrégulier avec quelques extrasystoles.

L'E.C.G. montre un rythme sinusal avec persistance d'un bloc de branche droit.

5/ Une intoxication par l'aconitine par KVALVIK

Le malade est un homme de 53 ans, alcoolique, amené en urgence pour une intoxication médicamenteuse. Dans l'après-midi du 21.5. 1954 il avait absorbé les 3/4 d'un flacon d'eau de vie ainsi que 300 ml d'une potion (nommée Kréolact) contenant entre autre 3 g d'aconit et 0,21 g de codéine.

Il a ressenti peu après un état de faiblesse ainsi que des fourmillements dans la bouche et sur les lèvres et a été pris de vomissements. Il eut dans l'après-midi, de nombreuses pertes de connaissance, 10 à 15 environ, au cours desquelles il a présenté des phases de contractions toniques avec yeux ouverts et déviés à droite.

Lors de son hospitalisation le 22.5.1954 à 2 h 45 le malade est faible et très pâle.

Ses mains et ses pieds sont froids et cyanosés. Dès qu'il veut parler, il est pris de vomissements. Pendant l'examen le malade présente encore 3 phases de syncopes avec contractions toniques, ces accès durant environ 20 secondes. Le pouls est perceptible mais la T.A. est pratiquement imprenable. La respiration est lente, stertoreuse.

Les pupilles sont de même diamètre 2,5 mm. environ, présentant une faible réaction à la lumière. Elles sont dilatées pendant les syncopes. On note une légère turgescence veineuse au niveau du cou.

Les bruits du coeur sont sourds, irréguliers et rapides, non perceptibles pendant les épisodes syncopaux.

Les réflexes ostéo-tendineux sont normaux. Le réflexe cutané plantaire est en flexion. Un E.C.G. peu après son arrivée montre des salves de tachycardie supraventriculaire de type nodal avec des extrasystoles ventriculaires.

Le malade reçoit 2 ml de cédilanide I.V. Son état s'améliore par la suite, le rythme cardiaque va se ralentir présentant encore des irrégularités.

Le lendemain matin l'état général est bon, le pouls est régulier, la T.A. à 12/7,5. Un E.C.G. montre un rythme sinusal avec P.Q. à 0,26 sec. et une sous-dénivellation du segment ST.

Le 24.5 le malade présentera des signes de pneumonie qui régresseront rapidement sous traitement (pénicilline). A sa sortie le 5.6.1954 il se sent bien. Rien à signaler

en dehors d'une hépatomégalie (éthylisme).

L'E.C.G. est strictement normal.
Comme dans l'observation précédente, les accidents syncopaux et convulsifs observés ici sont typiques d'un syndrome d'Adams-Stokes.

D'autre part, l'association de l'aconitine à la codéine et à l'éthylmorphine (0,06 g) dans cette potion explique sans doute l'importance des vomissements et des troubles respiratoires.

Enfin l'auteur fait remarquer qu'il n'a pas eu d'inconvénient à employer 2 ml de cédilanide I.V. alors que beaucoup considèrent l'emploi des digitaliques contre-indiqué dans cette intoxication (ce point sera discuté ultérieurement).

Pour terminer cette partie clinique et avant d'aborder les études expérimentales, nous allons résumer dans un tableau, divers cas d'intoxication par l'aconitine, ayant fait l'objet de publications depuis 1930.

Auteur	Sexe Age	Dose Aconitine	Principaux symptômes	Troubles E.C.G.	Traitement Résultats
HARTUNG 1930	H.31	-	Tr.sensit,Resp. Angoisse ++ Collapsus	Bradycardie sinus Bloc ler degré	Atropine.Divers Guérison en 3j.
POLLET L. 1947	F.40	2 mg	Tr.sensit ++ Respir. Angoisse		Analeptiques cardio-respir. Guérison
PAULSEN L. 1951	F.84		Tr.Respir.sens. Choc	Bigéminisme Extrasys.ventric.	Traitements divers
FIDDES 1958	H.20	5 mg	Tr.sensitifs		Guérison sans traitement
	H.20	5 mg	Agitation		
FRENCH G. 1958	H.32	44 mg (Aconit.)	Tr.respir.choc vomissements	Tachycardie supra-ventriculaire	Atropine. Analeptiques Guérison 4 j.
MOLIMARD 1959	H.30	2,5 mg	Agitation Perte de connaissance		Analeptiques SO_4Mg 15% + CL_2Ca 14% Guérison rapide
KAMPF 1954	H.43	9 mg	Tr.sensit.convulsions Collapsus		Analeptiques Mort en 1 h ½

FRKETIC 1956	H.35	3 mg	Tr.sensitifs +++ (collapsus)		Mort en ½ heure ! (sans traitement)
O'DESKY 1964	F.30	2,5 mg	Tr.sensitifs collapsus		Mort rapide (sans traitement)

LES TROUBLES DU RYTHME CARDIAQUE CAUSES PAR L'ACONITINE

-:-

C'est DASBACH qui le premier, en 1917, réalisa une étude électrocardiographique expérimentale des troubles engendrés par l'aconitine. A son tour SCHERF (65) en 1929 publia un travail très complet sur le même sujet, envisageant de plus le rôle de différents facteurs pouvant modifier l'arythmie aconitinique il démontra en particulier l'aptitude du calcium à rétablir un rythme sinusal.

L'expérimentation sur l'animal entier permet, par injection I.V. d'une solution d'aconitine, de suivre les modifications de l'électrocardiogramme depuis le tout début de l'intoxication jusqu'à la phase terminale. Ainsi GAYET - HALLION et QUIVY utilisant le Chien chloralosé non vagotomisé ont pu enregistrer les phénomènes suivants :

- 1 minute après l'injection d'aconitine on note une légère bradycardie
- peu après, survient une dissociation auriculo-ventriculaire
- 6 mn environ après le début de l'injection apparition de complexes ventriculaires de deux types
- 9,30 mn après le début de l'expérience, rythme ventriculaire bigéminé
- enfin la fibrillation ventriculaire s'installe 0,30 mn plus tard conduisant à la mort de l'animal environ 12 minutes après le début de l'injection.

L'ensemble des électrocardiogrammes publiés dans la littérature, concernant l'intoxication aconitinique humaine, permet de retrouver pratiquement toutes ces phases de l'intoxication.

HARTUNG en 1930 publia le premier tracé relatif à une telle intoxication. L'enregistrement effectué 18 heures après l'ingestion du toxique montre chez ce malade une bradycardie sinusale avec un bloc du premier degré. Nous avons vu de même, précédemment que la malade n°4 avait présenté environ 13 heures après le début de l'intoxication une bradycardie à 47 avec un espace QT à 0,40 s.

Les autres malades nous ont permis de voir tous les degrés dans les troubles de la conduction A-V depuis les blocs du premier degré fixes ou inconstants jusqu'aux blocs A-V complets pouvant donner lieu à des syndromes d'Adams-Stokes typiques avec syncopes et convulsions (3 cas signalés plus haut). Nous avons pu voir encore des rythmes nodaux et des tachycardies supraventriculaires de différents types.

Pour ce qui est de l'extrasystolie toutes les associations sont possibles depuis le classique bigéminisme jusqu'à l'extrasystolie polymorphe préfibrillatoire, en passant par l'alternance extrasystoles nodales, extrasystoles ventriculaires. Ces dernières peuvent se grouper également par 2 ou par 3, issues du même foyer, ou de foyers distincts tour à tour représentés, réalisant quelquefois un véritacle cycle.

Des salves d'extrasystoles plus ou moins longues peuvent précéder des épisodes de tachycardie ventriculaire conduisant à la fi-

brillation ventriculaire dans les cas défavorables. Cette dernière peut d'ailleurs s'installer d'emblée après une courte période de bigéminisme (GAYET HALLION).

En fin de compte tout se résume à cette atteinte plus ou moins marquée de la conduction auriculo-ventriculaire et à une extrasystolie variable tant par le type que par le groupement des extrasystoles, le bigéminisme étant une forme fréquente.

Ces troubles de la conduction peuvent se concevoir à la lumière de certains faits physiopathologiques mis en évidence par des travaux récents d'électrophysiologie.

Ainsi GOTO, TAMAI et YANAGA utilisant l'oreillette isolée de Lapin ont enregistré au moyen de micro-électrodes l'activité simultanément dans différentes fibres, voisines au plus ou moins éloignées. L'aconitine est responsable de la formation de blocs locaux et principalement dans la période précédant la fibrillation. On constate en effet une dissociation entre les activités de ces diverses fibres, tant en rythme qu'en amplitude. Il y a asynchronisme complet entre beaucoup d'entre elles, certaines ayant un rythme rapide alors que d'autres proches ou peu éloignées sont totalement muettes ou ne présentent qu'une faible activité.

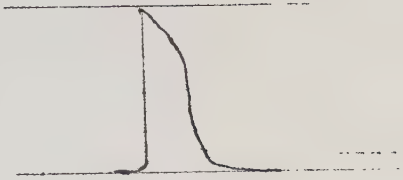
L'existence de tels blocs locaux rendrait compte des troubles de la conduction, le cheminement de l'onde d'excitation se faisant par des trajets sinueux et expliquerait dans une certaine mesure la formation de pacemakers ectopiques.

Plus récemment WATANABE sur des fibres ven-

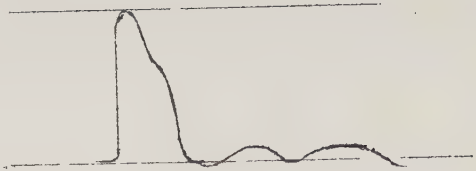
triculaires obtint des résultats comparables.

Cependant, ce sont certainement les travaux de MATSUDA qui permettent le mieux de concevoir le mode d'action de l'aconitine pour la formation de centres d'automaticité au sein du myocarde. Expérimentant sur des lambeaux ventriculaires de Chien stimulés à une fréquence normale, il enregistra au moyen de micro-électrodes les modifications subies par les potentiels d'action sous l'influence de l'aconitine. Après application de la drogue sur un échantillon de ventricule droit, on observe les phénomènes suivants :

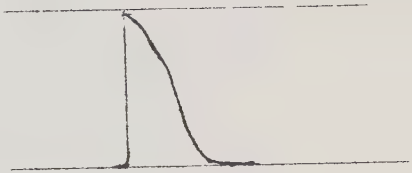
- dans un premier temps fusion progressive du plateau avec la portion descendante de la courbe
- puis décroissance du potentiel de repos
- enfin très rapidement apparition d'un post-potentiel positif suivi d'une série d'oscillations amorties très caractéristiques. L'amplitude de ces dernières va croître à chaque nouveau potentiel d'action jusqu'à atteindre le seuil de dépolarisation de la membrane, engendrant immédiatement ainsi un nouveau potentiel d'action, suivi d'un autre, et ainsi de suite. Désormais les stimulations externes de la préparation ne sont plus nécessaires, il y a activité spontanée, d'abord à un rythme de 150-180 qui va s'élever progressivement pour atteindre des valeurs de 430-450/minutes. En outre, lors d'une telle activité, chaque potentiel d'action est précédé d'un segment de lente dépolarisation caractéristique de l'activité électrique de tels pace-makers.



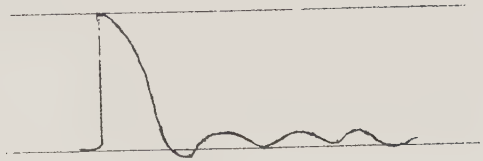
Témoin



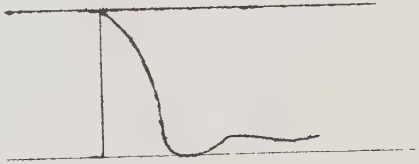
3



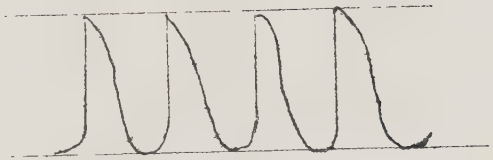
1



4



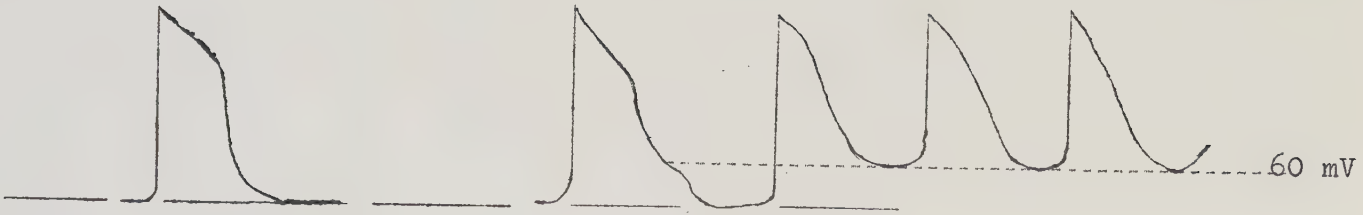
2



5

d'après Matsuda

De son côté SCHMIDT, travaillant sur les fibres de Purkinje du même animal, confirma en grande partie ces résultats avec cependant quelques différences concernant la forme du post potentiel. Dans ce dernier cas il est négatif et se traduit par une sorte de palier dans la portion descendante du potentiel d'action. Il se situe à un niveau d'environ -60 mv, d'abord à peine visible, se renforçant à chaque nouveau potentiel d'action. Il en résulte un allongement de la phase de repolarisation. Ce n'est là qu'un épisode transitoire, car rapidement survient une salve de potentiels spontanés ayant pour base ce même niveau de - 60 mv.



d'après Schmidt

Ces phénomènes quelque peu différents dans les deux études portent toujours comme on le voit sur la phase de ropolarisation. De plus dans les deux cas on remarque ce segment de lente dépolarisation précédant chaque potentiel d'action ainsi que la disparition plus ou moins nette du plateau.

D'ailleurs, dans certains cas particuliers, MATSUDA avait enregistré des courbes très proches de celles de SCHMIDT et il faudrait donc interpréter ces variations dans les résultats comme un degré d'aptitude différent pour chaque type de cellule à répondre au même processus physiopathologique. Cela semble bien ressortir d'ailleurs des études faites par HEISTRACHER et PILLAT, d'une part sur les fibres de Purkinje du Mouton et du Veau et d'autre part sur le muscle papillaire du Chat. Les modifications principales portent toujours sur les mêmes portions de la courbe du potentiel d'action mais avec des caractères légèrement différents suivant la préparation utilisée.

Pour HERZOG, travaillant sur l'axone géant de calmar, l'action de l'aconitine au niveau de la membrane cellulaire se résume à 3 effets principaux :

- augmentation des oscillations du potentiel de membrane
- dépolarisation
- diminution de la résistance de la membrane.

Ce dernier effet, du reste, ne se manifeste qu'au bout de plusieurs stimulations, au repos l'aconitine n'affectant pas la résistance de la membrane. Cette dernière par contre, va diminuer à chaque nouvelle stimulation, les effets se cumulant jusqu'à un certain stade qui est le seuil de l'activité spontanée.

L'aconitine, même à très forte dose, comme l'a souligné MATSUDA, est par contre incapable d'engendrer une activité spontanée sur le muscle cardiaque quiescent. Une dizaine de stimulations externes sont généralement nécessaires pour "amorcer" un tel processus.

Il y a lieu d'admettre comme tous ces auteurs, que par modification de la perméabilité de la membrane, un déséquilibre ionique s'établit, s'accentuant à chaque nouveau potentiel d'action jusqu'au seuil de dépolarisation spontanée. Nous reviendrons dans le chapitre suivant sur cette notion de déséquilibre ionique et notamment à propos du potassium, mais d'ores et déjà nous pouvons dire que ces travaux que nous avons tenu à résumer ici permettent, semble-t-il, de mieux saisir les processus de formation des foyers ectopiques dûs à l'aconitine.

-:-

FACTEURS POUVANT INFLUENCER LES TROUBLES DU RYTHME ACONITINIQUES

-:-

Rôles du calcium et du magnésium

SCHERF, Von HUEBER, MLADOVEANU, GAYET HALLION et plus récemment LUCCHESI ont démontré l'effet thérapeutique certain des ions Ca^{++} et Mg^{++} dans l'intoxication par l'aconitine.

SCHERF fut le premier en 1929 à démontrer que les sels de calcium pouvaient faire cesser l'arythmie aconitinique et ramener le rythme sinusal. Il soulignait en même temps l'antagonisme avec les sels de potassium qui, dans cette intoxication jouent un rôle aggravant sur cette arythmie, comparable à l'action de l'acétylcholine ou à celle de la stimulation du pneumogastrique.

Von HUEBER (40) utilisant divers sels de magnésium chez le Chat intoxiqué par l'aconitine, fit supporter à une série de ces animaux le double de la dose mortelle, pratiquement sans aucun dommage. Les troubles cardiaques disparurent très rapidement et tous les animaux survécurent. L'auteur remarquait cependant que le magnésium pouvait accentuer la baisse de la tension artérielle et, pour obvier à cet inconvénient, il préconisait d'une part l'emploi de gluconate de magnésium, préférentiellement aux sels anorganiques, et, d'autre part l'association avec une solution glucosée.

Pour MLADOVEANU qui expérimenta sur le Chien une injection préalable d'une petite quantité de chlorure de calcium supprime pratiquement tous les inconvénients qui peuvent résulter de l'emploi du magnésium. En particulier, l'apnée que l'on peut observer lors de l'utilisation de solutions magnésiennes trop concentrées ou par injection intraveineuse trop rapide est absente. L'auteur préconisait le schéma thérapeutique suivant :

dans un premier temps injection de 2 cc de Cl_2 Ca à 3 %

puis injection I.V. très lente (2 à 3 minutes) de SO_4 Mg à 12 %, 3 cc/kg

enfin 10 cc de Cl_2 Ca à 3 %

Avec cette thérapeutique, il enregistra pratiquement 100 p.cent de succès sur une série importante d'animaux.

Plus récemment en France GAYET HALLION et coll. obtinrent les mêmes résultats dans une étude semblable.

A quel niveau se situe l'action thérapeutique des ions Ca^{++} et Mg^{++} ? Pour ce qui est du calcium, son action semble étroitement liée aux mouvements du potassium. LUCCHESI à ce propos a étudié les rapports des deux ions sur le coeur intoxiqué par l'aconitine. Utilisant le coeur isolé de Lapin perfusé par la méthode de LANGENDORFF, il a montré qu'une fois les troubles induits on pouvait rétablir un rythme sinusal, soit en augmentant la concentration du calcium, soit en diminuant celle du potassium. En particulier dans son expérience le fait d'abaisser la concentration du potassium de 5,6 mEq/l à 2,8 mEq/l restaurait un rythme sinusal que l'on pouvait maintenir indéfiniment.

Dès que l'on ramenait le potassium à sa valeur initiale l'arythmie se réinstallait. Durant cet essai on maintenait le calcium à un taux constant de 4,1 mEq/l. De même si le calcium est augmenté, le potassium étant maintenu fixe à sa valeur normale, on constate une atténuation progressive des troubles du rythme et une réapparition du rythme sinusal. Cependant, ici, la concentration nécessaire pour obtenir un tel effet peut varier d'un coeur à l'autre. Elle fut ici en moyenne de 7,2 mEq/l et pour cette valeur le rythme demeura sinusal. Par contre dès que le calcium fut ramené à 4,1 mEq/l les troubles se réinstallèrent.

Comme on le voit, l'effet du calcium s'oppose à celui du potassium et c'est le rapport $\frac{Ca}{K}$ qu'il convient de considérer. On retrouve ici les constatations de SCHERF précédemment citées.

L'antagonisme entre calcium et potassium est d'ailleurs un fait bien connu, mais jouant en sens inverse dans la plupart des expériences sur la fibrillation cardiaque ne faisant pas appel à l'aconitine. Dans ces dernières en effet le calcium favorise la survenue de la fibrillation alors que le potassium peut corriger en partie le déséquilibre qu'elle engendre. C'est le cas en particulier dans l'intoxication digitalique. Il faut donc admettre que dans l'intoxication par l'aconitine, les perturbations dans les échanges ioniques, dues à des modifications de la perméabilité de la membrane, sont en quelque sorte inverses de celles produites par la digitale, tout du moins pour certaines de leurs phases. LUCCHESI a d'ailleurs pu, au cours de cette même étude faire cesser les troubles du rythme

aconitiniques en employant l'acétylstrophantidine. Cependant si le rythme sinusal se rétablit on constate l'apparition rapide de signes toxiques dûs à la digitale. Certains auteurs en particulier Von HUEBER (39), GOING et BUSSE (30) ont d'ailleurs bien démontré que l'aconitine sensibilisait le myocarde à l'action toxique des digitaliques.

KLEIN et HOLLAND d'autre part, ont étudié l'action du calcium, de la digitale et d'une baisse de température sur les mouvements du potassium pendant la phase d'activité cellulaire. Ces trois facteurs agissent dans le même sens, en diminuant plus ou moins la rentrée du potassium dans la cellule, déterminant ainsi une baisse de sa concentration intra cellulaire. Cet effet se traduit sur la courbe du potentiel d'action par des modifications portant sur la phase de repolarisation et essentiellement sur la fin de celle-ci (le NAP ou negative after potential des anglo-saxons) qui pour beaucoup correspondrait à la rentrée du potassium (mouvement énergétique) dans la cellule.

Or nous avons vu précédemment que les perturbations majeures dues à l'aconitine se situent également sur cette même portion de la courbe.

Par ailleurs SCHERF et coll. (68, 70, 72) ont noté qu'en refroidissant une préparation cardiaque soumise à l'aconitine les troubles engendrés, flutter, fibrillation ou tachycardie ventriculaire disparaissaient le plus souvent pour faire place à un rythme sinusal qui se maintenait pendant toute la durée du refroidissement, le retour de la température à la valeur initiale ramenant aussitôt les troubles précédemment enregistrés.

On peut encore ajouter que certaines thérapeutiques actives dans les troubles du rythme se montrent contre-indiquées avec l'aconitine et que leur mode d'action peut apporter un argument supplémentaire à l'hypothèse précédente. C'est le cas en particulier des corps bloquant les récepteurs β adrénergiques. Il a été démontré que leur action était liée dans une certaine mesure à la présence des ions potassium. En favorisant la rentrée du potassium dans la cellule ils peuvent par exemple influencer favorablement le déséquilibre ionique engendré par la digitale (LUCCHESI). Or LUCCHESI, utilisant le dichloroisoprotérénol ou D.C.I., a montré que celui-ci pouvait rétablir les troubles du rythme aconitiniques qu'un excès de calcium avait fait disparaître. Par contre, si le rythme sinusal a été restauré par abaissement du potassium le D.C.I. n'a alors aucun effet.

Il semble donc bien en fin de compte que la perturbation ionique majeure porte sur les mouvements du potassium, sa rentrée dans la cellule se trouvant majorée. SCHERF (65), Von HUEBER (39), BUSSE et GOING ont souligné de leur côté l'action toxique du potassium après l'aconitine.

A l'inverse les agents susceptibles de réduire l'entrée du potassium dans la cellule pourraient favorablement influencer ces troubles cardiaques.

Pour le magnésium, le niveau d'action exact est moins bien connu, cependant son aptitude à diminuer la formation de foyers ectopiques au sein du myocarde a été depuis longtemps soulignée (ROTHBERGER-ZWILLINGER). D'une façon générale, dans le fonctionnement musculaire, il est considéré comme un facteur de rela-

xation. D'autre part, il diminue l'excitabilité du vague cardiaque par action directe au niveau du bulbe. On sait également qu'il exerce une action paralysante sur les ganglions du système nerveux autonome, cet effet étant plus ou moins supprimé par le calcium. Enfin, ses propriétés anesthésiques expliqueraient peut être la disparition rapide des troubles sensitifs lors de son emploi dans l'intoxication aconitinique.

Mais c'est encore par les expériences de MATSUDA et coll. que l'on peut le mieux juger de son efficacité dans cette intoxication, comparativement à celle du calcium.

En présence d'un excès d'ions magnésium, l'aconitine ne modifie en rien la forme des potentiels d'action, en particulier le "post-potentiel positif" et les oscillations qui le suivent ne surviennent pas. A cet égard l'action du magnésium semble plus nette encore que celle du calcium. Dès que l'on supprime le magnésium, l'extrasystolie s'installe très rapidement et l'activité spontanée survient. On obtient des résultats identiques avec le calcium.

En fin de compte, ces deux ions semblent particulièrement aptes à lutter contre les troubles engendrés par l'aconitine. En corrigeant électivement une perturbation de la phase de repolarisation ils agissent semble-t-il au niveau même de la cause de ces troubles. Leur association donne une plus grande souplesse d'action, une potentialisation de leurs effets, permettant ainsi l'utilisation de doses plus faibles et par là d'éviter leurs inconvénients toxiques respectifs.

Cliniquement MOLIMARD et BEGEMANN ont emplo-

yé cette association pour traiter leurs malades et ont constaté l'efficacité de cette thérapeutique.

Utilité de l'Atropine
Rôle de l'acétylcholine

L'atropine fut l'antidote le plus anciennement préconisé dans ce type d'intoxication. Les auteurs du siècle dernier lui donnaient la première place dans la thérapeutique, et aujourd'hui, bien que son efficacité soit contestée par certains, elle demeure encore très utilisée.

Administrée suffisamment tôt, dans les premières phases de l'intoxication, elle permet, lorsque le lavage gastrique a été pratiqué, d'atténuer les nausées et vomissements et surtout de jouer semble-t-il un rôle de prévention à l'installation des troubles du rythme. Si cette prévention n'est pas absolue, on peut penser cependant qu'elle n'est pas négligeable. En tous cas, expérimentalement son rôle est indéniable.

En effet pour la majorité des auteurs, l'acétylcholine aurait un rôle aggravant sur les troubles du rythme dûs à l'aconitine après avoir grandement participé à leur survenue. Un certain nombre de manifestations du début de l'intoxication sont à rattacher à l'action du pneumogastrique. C'est le cas en particulier de la bradycardie qui est généralement initiale et transitoire mais qui dans certains cas constitue l'unique manifestation cardiaque pouvant durer plusieurs heures. Ce fut le

cas notamment pour le malade d'HARTUNG et pour notre malade n°4. Comme l'ont montré SCHERF et CHICK (71) déjà l'acétylcholine seule, provoque des troubles importants de la conduction auriculo-ventriculaire (en dehors de l'intoxication aconitinique). Sur l'animal intoxiqué, la stimulation du pneumogastrique ou l'adjonction directe d'acétylcholine précipite l'apparition de troubles de la conduction A-V et la survenue d'extrasystoles de plus en plus nombreuses. A un degré de plus lorsqu'un flutter expérimental a été établi par action de l'aconitine, la stimulation du X ou l'acétylcholine transforme ce flutter en fibrillation.

Par contre si préalablement la préparation a été soumise à l'atropine, l'aconitine même à forte dose se montre généralement incapable d'induire des troubles sérieux. Tout au plus, observe-t-on un certain degré de tachycardie et de bloc (SCHERF et coll.,; SHARMA ; BURN).

Cependant, une fois les troubles établis, l'action de l'atropine est beaucoup moins nette, elle peut encore modifier ceux-ci, transformant une fibrillation en flutter, mais pouvant rarement rétablir le rythme sinusal. Comme on le voit son rôle est donc essentiellement préventif.

Dans une phase plus tardive l'action de l'acétylcholine est plus complexe et différente de celle vue précédemment. Expérimentalement sur un flutter établi depuis un certain temps elle peut en ralentir le rythme (SCHERF). De son côté LUCCHESI a pu rétablir un rythme sinusal par utilisation d'acétylcholine, mais pour un laps de temps très court.

KLEIN et HOLLAND ont par ailleurs étudié le rôle de l'acétylcholine sur les mouvements du potassium et montré qu'elle augmentait l'entrée de cet ion dans la cellule.

Ils ont constaté de plus que cet effet de l'acétylcholine pouvait être neutralisé par une forte augmentation du taux du calcium. Ceci serait également en accord avec ce que nous avons vu précédemment.

En tous cas, l'atropine constitue certainement un auxiliaire thérapeutique précieux que l'on peut employer en injections sous-cutanées ou intra-veineuses répétées.

Action de la Procaïne

Tant expérimentalement qu'en clinique la procaïne s'est révélée comme un agent très efficace pour lutter contre les troubles du rythme de l'aconitine.

Dans la plupart des cas elle restaure très rapidement un rythme sinusal (TRIPOD ; BUSSE et GOING). Cependant avec les fortes doses d'aconitine son action est peut être moins nette. D'autre part, comme l'ont constaté TANAKA et SAKAI expérimentant chez le Lapin, l'effet de la procaïne est quelque fois peu durable, mais à petites doses répétées, il est possible de maintenir un rythme sinusal ainsi rétabli. De plus elle se montre active sur les troubles respiratoires déclenchant souvent une hyperpnée et peut en outre corriger les variations tensionnelles (TANAKA SAKAI).

MERCHANT, nous l'avons vu précédemment, l'utilisa avec succès chez deux de ses malades. Pour le cas le plus sévère il obtint la normalisation du rythme en 15 minutes avec 100 ml à 0,1 p.cent de procaïne intraveineuse.

JURKOVIC souligne l'action préventive de la procaïne intra-veineuse sur l'apparition des troubles. L'action curative quant à lui est moins nette, et il serait préférable d'avoir recours dans ce cas à la voie souscutanée.

La procaïne a au niveau du système nerveux autonome une action semblable à celle de la spartéine. En particulier coupant la conduction au niveau des ganglions elle supprime les effets centraux pré-ganglionnaires et ganglionnaires et rend les terminaisons post-ganglionnaires moins sensibles à leurs excitants (HAZARD).

Elle réalise une véritable paralysie du pneumogastrique et a dans l'ensemble une action antagoniste vis-à-vis de l'acétylcholine.

Le fait que la procaïne soit du point de vue chimique un analogue tertiaire de l'acétylcholine pourrait expliquer son action directe au niveau de la membrane. Sa parenté de structure lui permettrait d'agir par compétition avec l'acétylcholine mais sans dépolariser la membrane (NACHMANSOHN).

Par analogie la Xylocaïne a fait l'objet d'expérimentation et VISENTINI a démontré sur le Cobaye, que si l'on pouvait lui accorder une certaine action préventive contre les troubles du rythme aconitiniques, elle se mon-

trait généralement incapable de les supprimer lorsqu'ils étaient installés.

Action de certaines substances sympathomimétiques

KUSCHINSKY dans un travail sur le sympathol (synéphrine) montra que cette substance était capable de combattre efficacement les troubles cardiaques déclenchés par l'aconitine, la strophantine et l'adrénaline. Ce fait est remarquable si l'on considère la parenté étroite entre l'adrénaline et le parasympathol (un OH de l'adrénaline étant remplacé par un H).

Plus récemment CHARLIER testa un certain nombre de corps actifs dans l'arythmie déclenchée sur le Chien par injection intra-veineuse d'aconitine.

Alors que la procaïnamide se montre généralement incapable dans la plupart des cas de faire cesser les troubles du rythme, précipitant quelquefois même une tachycardie ventriculaire, la synéphrine et quelques autres corps sympathomimétiques sont très actifs et rétablissent le plus souvent un rythme sinusal en quelques minutes (quelque fois en quelques secondes).

L'auteur insiste encore sur la concomitance de la réapparition du rythme sinusal avec un rebord hypertensif. Refaisant des tests semblables avec des substances douées de propriétés antifibrillatoires mais aussi hypotensives, il constata leur inefficacité.

On peut rapprocher de ces observations celles de SCHERF et coll. (74) qui chez l'animal ont noté qu'une stimulation du sympathique faisait disparaître l'extrasystolie due à l'aconitine.

En clinique nous avons vu que REYMOND et coll. ont employé le sympathol pour leur malade au milieu d'autres analeptiques et il est bien difficile de faire la part qui revient à cette substance dans le succès thérapeutique.

Autres corps ayant fait l'objet d'expérimentations

Diverses substances furent tester expérimentalement dans les troubles aconitiniques.

Ce fut le cas de l'alpha fagarine (SCHERF 69 ; TRIPOD) alcaloïde d'une plante argentine qui se montra très efficace expérimentalement dans les troubles du rythme aconitiniques. Cependant l'utilisation clinique de ce corps ayant démontré par ailleurs sa toxicité relative chez certains sujets il fut abandonné.

HEISTRACHER et PILLAT expérimentèrent la quinidine au cours d'une étude électrophysiologique très détaillée. Bien qu'elle puisse ralentir le rythme d'activité des foyers ectopiques, elle est cependant incapable de supprimer la perturbation fondamentale au niveau du potentiel d'action.

Enfin LINDNER assez récemment, provoquant des troubles du rythme chez le Cobaye par

utilisation conjointe de digitoxine et d'aconitine démontra l'action préventive assez nette de la ségontine.

Considérations thérapeutiques d'ensemble

En définitive sur un total de 20 malades guéris dont les cas ont été décrits ou cités, 18 d'entre eux avaient été intoxiqués par une dose d'aconitine allant de 2 à 6 mg (ou équivalente).

Sur ces 18 malades :

7 furent traités par le calcium et l'atropine
2 par le calcium et le magnésium
2 par la procaïne intra-veineuse.

Quant aux 7 autres, ils reçurent des analeptiques variés et différents traitements dont ouabaïne et cédilanide dans deux cas.

Ces quelques notions statistiques jointes aux résultats expérimentaux concernant la physiopathologie de l'intoxication permettent d'affirmer l'efficacité certaine de quelques thérapeutiques, en particulier du calcium et du magnésium sans oublier le rôle non négligeable joué par l'atropine, essentiellement dans le début des troubles.

De tout ce qui précède, on peut donc dégager les règles thérapeutiques suivantes.

Les vomissements du début de l'intoxication sont à respecter et le lavage gastrique doit être fait précocement. On utilisera pour cela les solutions classiques de tanin ou de lugol.

Administration de sulfate d'atropine par voie I.V. à la dose de 1/2 à 1 mg toutes les 3 heures. Puis, injection I.V. d'une petite quantité de gluconate de calcium (par exemple 3 à 5 cc à 10 p.cent), suivie de 10 à 20 cc de sulfate de magnésium à 12 p.cent en injection lente (2 à 3 minutes), puis de nouveau 10 cc de gluconate de calcium quelques minutes plus tard.

Selon Von HUEBER le sulfate de magnésium pourrait être avantageusement remplacé par le gluconate de magnésium. D'autre part la prescription de sérum glucosé pourrait éviter certains inconvénients du magnésium (en particulier la baisse de la T.A.). D'ailleurs, dans une certaine mesure, si l'on tient compte du fait que l'administration de glucides provoque généralement une baisse de la kaliémie (la glycogénogénèse entraînant une utilisation accrue du potassium) les solutions glucosées seraient particulièrement indiquées dans cette intoxication.

Bien entendu on ajoutera :

- Oxygénothérapie et assistance respiratoire si nécessaire
- Analeptiques cardio-respiratoires
- Une surveillance de la température (réchauffer le malade)
- Enfin divers traitements adaptés à la symptomatologie.

Trois contre-indications principales sont à retenir : le potassium, la procaïnamide et les corps bloquant les récepteurs β adrénergiques.

Dans la plupart des cas ces différentes thérapeutiques permettront de limiter les troubles et de passer le cap critique de l'intoxication.

CONCLUSIONS

-:-

D'après les tableaux cliniques d'intoxication par l'Aconitine que nous avons examinés dans cette étude, les troubles cardiaques, bien que difficiles à systématiser, se caractérisent essentiellement par une atteinte de la conduction auriculo-ventriculaire et par une extrasystolie de forme et de degré variable. Dans les cas défavorables la tachycardie puis la fibrillation ventriculaires constituent les phases ultimes de ces troubles. L'existence de blocs locaux rendrait compte en partie de certains de ces phénomènes.

Les travaux récents sur la physiopathologie de l'intoxication, permettent de penser que les perturbations dans les échanges ioniques à travers la membrane portent essentiellement sur les mouvements du potassium, la concentration intra-cellulaire de ce dernier s'en trouvant augmentée. Bien que présentant certaines similitudes en ce qui concerne les troubles du rythme, les intoxications digitalique et aconitinique répondraient donc, pour certaines de leurs phases, à des perturbations ioniques diamétralement opposées. Cette hypothèse du reste, est bien en accord avec le fait que les thérapeutiques des deux intoxications s'opposent également, le calcium en particulier est un facteur aggravant pour l'une, un élément du traitement pour l'autre.

Il a été montré par ailleurs que le calcium, une basse température ou les digitaliques agissaient dans le même sens sur la membrane, freinant la rentrée du potassium dans la cellule, déterminant ainsi une perte de cet élément par cette dernière. A ce propos, si les digitaliques se sont montrés parfois capables d'atténuer, voire de faire disparaître, les troubles du rythme dûs à l'acontine, le fait que cette dernière sensibilise le myocarde à la digitale et l'incompatibilité avec le traitement par le calcium doivent faire écarter cette thérapeutique.

Le calcium paraît être l'élément correcteur de choix, surtout lorsque le magnésium lui est associé. En supprimant le "post-potentiel positif" qui suit le potentiel d'action, ces deux ions agissent électivement au niveau de la perturbation initiale dans l'établissement des troubles du rythme. En outre, le magnésium a l'avantage de faire disparaître très rapidement les troubles sensitifs et végétatifs si douloureux dans cette intoxication.

L'atropine en neutralisant certains des effets de l'acétylcholine, qui pour la majorité des auteurs jouerait un rôle aggravant dans ces troubles du rythme, demeure donc un antidote sinon d'une efficacité absolue, tout du moins d'une grande utilité.

C'est peut-être également par un antagonisme d'action avec l'acétylcholine au niveau de la membrane cellulaire, qu'il faut expliquer l'efficacité de la procaïne qui, tant expérimentalement qu'en clinique a donné des résultats appréciables.

Enfin certains corps doués d'activité sympa-

thomimétique se sont montrés également efficaces sans que l'on puisse pour autant préciser leur mode et leur niveau d'action.

En fin de compte, si l'intoxication par l'aconitine doit être encore considérée comme un accident grave, un certain nombre de thérapeutiques appropriées permettent cependant une lutte efficace contre ses principaux troubles. Compte tenu de la tolérance individuelle très variable, le nombre non négligeable de sujets intoxiqués par une dose d'environ 5 mg ou plus, dose déjà très élevée, chez lesquels les troubles cardiaques ne sont pas apparus ou ont régressé rapidement sous traitement, semble à cet égard significatif.

Donc lorsque l'intoxication est bien identifiée, la mise en oeuvre précoce, après lavage gastrique approprié, de la thérapeutique calcique et magnésienne, jointe à l'atropine, à l'oxygénothérapie avec assistance respiratoire si cela est nécessaire, doit permettre dans la plupart des cas, de passer le cap difficile et d'assurer une guérison rapide.

-:-

Vu :
Le Président :
Signé : M. GAULTIER

Vu :
Le Doyen :
Signé : G. BROUET

Vu et Permis d'Imprimer :
Le Recteur de l'Académie de Paris :
Signé : Jean ROCHE

BIBLIOGRAPHIE

-:-

1 - ARORA R.B., LAL, TARAK & SAXENA
Mechanism of Arrhythmia Role of electrolyte in initiation and maintenance of aconitine-induced atrial fibrillation in intact dogs.
Ind. Journ. Méd. Research. 1963; 51 : 51-58.

2 - BASSOT J.
Etude médico-légale sur l'empoisonnement par l'Aconitine.
Thèse Méd. Lyon 1889.

3 - BASTERO-BEGUIRISTAIN J.M.
Aportacion al estudio toxicologico de la Aconitina.
Arch. Med. Exp. 1955 ; 18 : 279-287.

4 - BEGEMANN S.W.
Genezing van aconitine-vergifting door intraveneuze toedining van calci gluconas en magnesii sulfas.
Ned. T. Geneesk. 1961; 105 : 321-323.

5 - BIECHY A.
De l'Aconit et de l'Aconitine.
Thèse Méd. Paris, 1881.

6 - BOIT H.G.
Ergebnisse der Alkaloid-Chemie bis 1960. Akademie-Verlag. Berlin 1961. p.898.

7 - BOVET D., FOURNEAU E., TREFOUEL J. et STRICKLER H.
Le diéthylaminoéthoxy-2-diphényl (1262 F). Activité sur la fibrillation cardiaque.
Arch. Int. de Pharm. Thérap. 1939 ; 62/234.

8 - BROWN B.B., ACHESON G.H.
Aconitine-induced auricular arrhythmias; relation to circus movment flutter.
Circulation. 1952 ; 6 : 529-537.

9 - BURN H.J.
Ion movment and cardiac fibrillation.
Proc. Roy. Soc. Med. 1957; 50 : 725-736.

10 - BURN, VAUGHAN, WILLIAMS and WALKER
The formation of acetylcholine in the heart, its effect on the systemic out put and its importance for auricular fibrillation caused by Aconitine.
J. of Physiology 1956, 131 : 317-328.

11 - BUSSE W. and GOING H.
Pharmakologische Beeinflussung der tertiären Reizbildung bei Uberempfindlichkeit des Herzens gegen K-Strophanthidin nach Vorbehandlung mit Aconitin.
Arch. für exp.Path. und Pharmak. 1954, 223 : 37.

12 - CHARLIER R.
Effet de la procaïne amide sur les extrasystoles ventriculaires provoquées par l'Aconitine.
Arch. Int. Pharmacodyn. Thérap. 1952. 89 : 442-62.

13 - CHARLIER R. et KLUTZ
Tachycardie ventriculaire expérimentale, essai d'arrêt par la procaïne amide et par le dibenzyl-méthyl amine.
Arch. Int. Pharmacodyn.Thérap. 1951.
87 : 241.

14 - CHARLIER R. et KLUTZ A.
Tachycardie ventriculaire expérimentale. Action protectrice de deux amines sympathicomimétiques.
Arch. Int. Pharmacodyn. Thérap. 1951.
87 : 269.

15 - CHARLIER et KLUTZ
Tachycardie ventriculaire expérimentale et procaïne amide.
Arch. Int. Pharmacodyn. Thérap. 1951.
87 : 286.

16 - COLSON J.A., MAZERE J., NAUROY J.
Un cas curieux d'intoxication mortelle par l'aconitine.
Bull. Soc. Méd. Mil. Franç. 1956.
50 : 203-206.

17 - CORABOEUF E., BOISTEL J., DISTEL R.
Les différentes modalités de l'activité électrique du tissu conducteur de coeur de Mammifère.
Compte rendu Soc. Biologie Paris 1955.
149 : 1138-42.

18 - DASBACH G.
Electrocardiographisch on der zock naar de wercking van aconitine op het hart.
Thèse Méd. Leyde 1917.

19 - DECHELOTTE M.J.
Un cas d'intoxication par l'aconitine avec troubles cardiaques.
Bull.Soc.Méd.Mil.Franç.1964.58 : 302.

20 - DYBING G., DYBING O., JENSEN K.B.
Toxicity and toxicological chemistry of aconitine and lappaconitine.
Acta. Pharmacodyn. & Toxicology. 1951. 7 : 337-346.

21 - ENSELBERG, SIMMONS and MINTZ
The effect of magnesium upon cardiac arrhythmias.
Am. Heart Journ. 1950. 39 : 703.

22 - FABRE R.
Leçons de toxicologie. 8. Alcaloïdes. 2e partie.
Actual. Scientif. et Industr. 1944; n°966.

23 - FABRE R. et TRUHAUT R.
Aconits et Aconitine. Précis de Toxicologie. Paris 1961.

24 - FABRE R., TRUHAUT R., REGNIER M.T.
Traitement d'urgence des intoxications.
Doin Ed. Paris, 1957, p.372-73.

25 - FIDDES
Poisoning by aconitine, report of two cases.
British. Medic. Journ. 1958 ; 2. n°5099 ; 779-80.

26 - FRENCH G.
Aconitine induced cardiac arrhythmia.
British. Heart. Journ. 1958 ; 20 : 140-2.

27 - FRKETIC J.
Ein fall medizinaler vergiftung mit aconitin.
Archiv. für toxikologie. 1956 ; 16-1: 18-20.

28 - GAYET-HALLION Th. QUIVY D.
Sur l'atténuation par les sels de calcium et de magnésium des troubles cardiaques déclenchés par l'aconitine. Compte-Rendu Sociét.Biologie. Paris 1953 ; 147 : 960-3.

29 - GIRARD, CRETE, SCHUSTER et BLONDE
Sur un cas d'intoxication mortelle produite par la feuille d'Aconitum Napellus.
Journ. Pharmacie et Chimie II. Avril 1942.

30 - GOING H., BUSSE W.
Erzeugung einer strophanthin-überempfindlichkeit des herzens durch Aconitin.
Arch. für Exp.Path. u.Pharmak. 1954; 223 : 19-36.

31 - GOTO M., TAMAI T., et YANAGA T.
Studies on the appearance and termination of aconitine-induced Atrial fibrillation with microelectrodes. Jap. Journ. of Physiology. 1963 ; 13 : 196-207.

32 - GRAHAM H.T. and GASSER H.S.
Modificactions of nerve response by veratrine protoveratrine and aconitine.
Journ. Pharmacol. and Exp. Thérap. 1931 ; 43 : 163.

33 - HARTUNG E.F.
A case of Aconitine poisoning causing cardiac collapse.
Journ. Am. Med. Assoc. 1930 ; 95 : 1265.

34 - HAZARD R.
La procaïne, réactif pharmacologique et biologique.
Act. Pharmacolog. 1948 ; 1 : 87-125.

35 - HEISTRACHER P. u. PILLAT B.
Electrophysiologische untersuchungen über die wirkung von chinidin auf die Aconitin-vergiftung von Herzmuskelfasern.
Arch. für Exp. Path. u.Pharmakol. 1962 ; 244 : 48-62.

36 - HERZOG W.H. et al.
The effect of Aconitine on the giant axon of the squid.
Journ. of Gen. Physiol. 1964 ; 47 : 719-733.

37 - HILDEBRAND H.D.
Die Bedeutung des Akonitin in der Medizin.
Thèse Berlin 1933.

38 - HOTTOT E.
De l'Aconitine et de ses effets physiologiques.
Thèse Méd. Paris 1863.

39 - Von HUEBER E.
Wirkungsänderungen einiger Herzwirksamer mittel durch Aconitin.
Arch. für Exp. Path. u. Pharmak. 1937 ; 187 : 541.

40 - Von HUEBER E. u. LEHR D.
Wirkung von magnesium auf die Vergiftung mit Akonitin.
Arch. für Exp. Path. u. Pharmak. 1938 ; 189 : 25.

41 - JURKOVIC V., VOKROUHLICKY L., BELOBRADEK Z.
Tachycardie ventriculaire provoquée par l'Aconitine.
Actual. Cardiolog. et Angeiol.Int. 1962. lle A. n°4, p.291-6.

42 - KAMPF W.
Uber eine akute tödliche Aconitin-vergiftung.
Arch. für Toxikologie. 1954; 14 (8): 445-450.

43 - KLEIN R.L. and HOLLAND W.C.
Transmembrane potentials and fluxes in isolated rabbit atria.
Am. Journ. of Physiology 1959; 196: 1292.

44 - KOHN-ABREST
Précis de toxicologie.
Doin éd. Paris 1955, p.419-21.

45 - KVALVIK K.
Aconitinforgiftning.
Tidssk. Norske Laegefor. 1955; 75 : 129-30.

46 - LINDNER E.
Untersuchungen über die flimmerwidrige wirkung des N- 3'Phenyl-Propyl 2') 1-1 diphényl propyl 3' - amins (Segontin).
Arch. Int. de Pharmacodyn.Thérap. 1963 ; 146 : 485-500.

47 - LUCCHESI B.R.
The action of dichloroisoproterenol and several other pharmacological agents upon the Aconitine-induced ventricular arrhythmia in the isolated

rabbit atria.
J. Pharmacol. & Exp. Thérap. 1962; 137 : 291-300.

48 - MALINOW-BATTLE y MALAMUD
Produccion de Ritmos ventriculares activos de origen cardiogenico en la rata.
Rev. Argentina de Cardiolog. 1953; 20 : 228-33.

49 - MATSUDA K., HOSHI T. and KAMEYAMA S.
Effects of aconitine on the cardiac membrane potential of the dog.
Jap. Journ. Physiology 1959; 9 : 419-29.

50 - MATSUMARA M. & TAKAORI S.
The effect of drugs on the cardiac membrane potentials in the rabbit.
Jap. Journ. of Pharmacology. 1959; 8 : 134-154.

51 - MENDEZ et Al.
Différences among quinidine, atropine and potassium in their action on experimental arrhythmias.
Acta Cardiologica 1965; 20 : 1-16.

52 - MERCHANT H.C. et Al.
Aconite poisoning and cardiac arrhythmias. Report of 3 cases.
Ind. Jour. of Med. Sciences 1963; 17 ; 857-65.

53 - MLADOVEANU C., VASILCO O., GHEORGHIU P.
Le sulfate de magnésium et le chlorure de calcium dans les intoxications expérimentales avec de l'aconitine.
Arch. Int. Pharmacodyn. Thérap. 1939 ; 63 : 494-98.

54 - MOESCHLIN S.
Klinik und Therapie der vergiftungen.
Georg. Thieme Stuttgart - 1964, p.565.

55 - MOLENES (de)
De l'aconitine cristallisée et de son azotate.
Thèse Méd. Paris 1874.

56 - MOLIMARD R.
Guérison d'une intoxication par le nitrate d'Aconitine.
Presse Médicale 1960 ; 68 : 2088.

57 - NACHMANSOHN D.
Facteurs chimiques contrôlant les mouvements ioniques pendant l'activité nerveuse.
Bull. Soc. Chim. Biol. 1963 ; 45 : 29-54.

58 - O'DESKY L.T.
Aconitine poisoning with special reference to a recent case and to the minimum lethal dose in man.
Thèse Méd. Berne 1964.

59 - PARIS M.P. et VAVASSEUR J.
A propos de l'essai pharmacologique de l'Aconit.
Ann. Pharm. Franç. 1951 ; 9 : 718.

60 - PAULSEN L.
Et tilfaelde af akut Aconitin forgiftning. Ugeskrift for Laeger. 1951 ; 113 : 860-62.

61 - POLLET L., GAULTIER M. et JUPEAU M.
Un cas curable d'intoxication volontaire par l'aconitine.
Ann. de Méd. Légale 1947 ; 27 : 204-205.

62 - PRINZMETAL M. et al.
Mechanism of the auricular arrhythmias.
Circulation 1950 ; 1 : 241.

63 - PRINZMETAL M. et al.
Auricular flutter.
Am. J. of Med. 1951 ; 11 : 410-432.

64 - REYMOND C., BOREL C., RIVIER J.L.
Un cas d'intoxication aiguë à l'aconitine avec troubles du rythme cardiaque.
Rev. Méd. Suisse Romande 1959 ; 79 : 232-42.

65 - SCHERF D.
Untersuchungen über die Entstehungsweise der Extrasystolen und der extrasystolischen Allorhythmien.
Zeitschrift für die gesamte Exp. Medizin 1929 ; 65 : 198-221.

66 - SCHERF D.
Studies on auricular tachycardia caused by aconitine administration.
Proc. Soc. Exp. Biol. & Méd. 1947 ; 64 : 233-239.

67 - SCHERF D., ROMANO, TERRANOVA
Experimental studies on auricular flutter and fibrillation.
Am. Heart J. 1948 ; 36 : 241-251.

68 - SCHERF D., TERRANOVA R.
Mechanism of auricular flutter and fibrillation.
Am. J. Physiology 1949 ; 159 : 137-142.

69 - SCHERF D.
Effect of fagarine on auricular fibrillation. Proc. Soc. Exp. Biol. & Med. 1948 ; 67 : 59.

70 - SCHERF D., MORGENBESSER, NIGHTINGALE, SCHAEFFELER
Mechanism of ventricular fibrillation.
Cardiologia 1950 ; 16 : 232.

71 - SCHERF D. & CHICK
Abnormal cardiac rythmes caused by acetylcholine.
Circulation 1951 ; 3 : 764.

72 - SCHERF, SCHAFFER, BLUMENFELD
Mechanism of flutter and fibrillation.
Arch. Int. Med. 1953 ; 91 : 333-352.

73 - SCHERF D., BLUMENFELD, MULLER, BEINFIELD
Response of ectopic auricular tachycardias (initiated by topically applied aconitine) to vagus stimulation.
Am. Heart. J. 1953 ; 45 : 95-107.

74 - SCHERF D., BLUMENFELD and YILDIZ
Experimental study on ventricular extrasystoles provoked by vagal stimulation.
Am. Heart. J. 1961 ; 62 : 670.

75 - SCHMIDT R.F.
Versuche mit Aconitin zum Problem der spontanen Erregungsbildung im Herzen.
Pflügers Arch. Ges. Physiol. 1960 ; 271 : 526-536.

76 - SEAGER L.D., WOOD C.D.
Aconitine induced pulmonary edema.
Proc. Soc. Exp. Biol. & Med. 1962 ; 111 : 120-1.

77 - SHARMA P.L.
Mechanism of atrial flutter and fibrillation induced by aconitine in the dog, with observation on the role of cholinergic factors.
Brit. Journ. Pharmacol. 1963 ; 21 : 368-377.

78 - SOLLMANN T.
A manual of pharmacology and its applications to therapeutics and toxicology.
Saunders Company Philadelphia London 1957, p.673.

79 - SURAWICZ, LEPESCHKIN and HERRLICH
Low and high magnesium concentrations at various calcium levels.
Circ. Research. 1961; 9 : 811.

80 - SZEKELY P.
The action of magnesium on the heart.
Brit. Heart. J. 1946 ; 8 : 115.

81 - TAMAI T., YANAGA T., GOTO M.
On the transmission of excitation in the atrial muscle during aconitine induced fibrillation.
Jap. J. Physiology 1961; 11 :656-65.

82 - TANAKA K., SAKAI S.
Aconitine effect on cardio-vascular respiratory system in rabbits, modification by procaïne.
Jap. J. of Pharmacol. 1953 ; 2 : p.144-48.

83 - TENNEY S.M., WEDD A.M.
Disturbances of rhythms in the cold blooded heart under aconitine.
Circulation Research 1954 ; 2 : 28-34.

84 - TRIPOD J.
Fibrillation cardiaque et activité anti-fibrillante sur le coeur isolé de Mammifère.
Arch. Int. Pharmacodyn. Therap. 1951 ; 85 : 121-28.

85 - VIBERT Ch.
Précis de toxicologie clinique et médico-légale.
Baillière et fils Ed. Paris 1907, p.674.

86 - VIDAL J.
Aconits et Aconitine. Toxicologie.
Thèse Méd. Lyon 1893.

87 - VISENTINI P.
Antagonismo fra aconitina e dietilamino dimetil acetilanide.
Arch. Int. Pharmacodyn. Therap. 1954; 98 (2), 302-7.

88 - WATANABE Y. and al.
Mechanisms of ventricular fibrillation.
Jap. Heart. J. 1966; 7 : 110-120.

89 - WEDD A.M. and TENNEY S.M.
Effects of aconite on the cold blooded Heart.
Proc. Soc. Exp. Biol. and Med. 1953; 84 : 199-203.

90 - WEDD A.M. and TENNEY S.M.
Factors concerned in the genesis of cardiac arrhythmias.
Ann. Int. Med. 1954 ; 41 : 935.

91 - WENDEL H.
Aconitinvergiftungen mit einem tödlichen Ausgang durch einen "Brust

und Magentee", zugleich ein Beitrag zum toxikologischen Aconitinnachweis. Klinische Wochenschrift 1947 ; 24/25: 688-691.

92 - WIESNER K. and al.
The structure of aconitine.
Tetrahedron Letters. 1959 ; 2 : 15.

93 - YANAGA T. and al.
Studies on aconitine induced arrhythmias.
Jap. Heart. J. 1966 ; 7 : 505-11.

-:-

TABLE DES MATIERES

- Introduction 17
- Historique 21
- Botanique 25
- Utilisation thérapeutique 29
- Propriétés physiques et chimiques 31
- Actions physiologiques 32
- Etiologie et description de l'intoxication. Toxicologie 34
- Observations de l'Hôpital Fernand-Widal 39
- Quelques observations de la littérature 53
- Les troubles du rythme causés par l'Aconitine 67
- Rôle du calcium et du magnésium 77
- Utilité de l'Atropine. Rôle de l'acétylcholine 83
- Action de la Procaïne 85
- Action de certaines substances sympathomimétiques 87
- Autres corps expérimentés dans ces troubles 88
- Considérations thérapeutiques d'ensemble 83

- Conclusions 91
- Bibliographie 89
- Table des matières 109

SERMENT

-:-

En présence des Maîtres de cette Ecole, de mes chers condisciples et devant l'effigie d'Hippocrate, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'Exercice de la Médecine. Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe ; ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les moeurs ni à favoriser le crime. Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses !

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes Confrères si j'y manque !

-:-